

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU PRODUIT:

Amoxicilline et Clavulanate de Potassium Suspension Orale BP
(500 mg + 62,5 mg) [ACECLAV 562.5]

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION:

Chaque sachet contient:
Trihydrate d'Amoxicilline BP
Eq. à Amoxicilline 500 mg
Clavulanate de Potassium Dilué BP
Eq. à Acide Clavulanique 62,5 mg
Excipients Q.S.
Dans la Base du Sirop Aromatisé.

Liste des Excipients à Effet Notoire:

Aspartame.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dry Powder for Suspension orale

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Aceclav est indiqué dans le traitement des infections suivantes, chez l'adulte et l'enfant:

- **Infections Respiratoires basses:** Causées par les souches de H. influenzae et M. catarrhalis productrices de β lactamase.
- **Infections des voies Respiratoires supérieures:** ex.: Otite Médiane: Causée par les souches de influenzae et M. catarrhalis productrices de β lactamase.
- **Sinusite:** Causée par les souches de H. influenzae et M. catarrhalis productrices de β lactamase.
- **Infections de la peau et des structures de la peau:** Causées par les souches de S. aureus, E. coli & Klebsiella spp. productrices de β lactamase, spécialement la cellulite, piqûre animale, abcès dentaire sévère avec développement de la cellulite.
- **Infections des voies urinaires:** Causées par les souches de l' E. coli & Klebsiella spp. et Enterobacter spp. productrices de β lactamase.
- **Infections des os et jointures:** ex: Ostéomyélite.
- Exacerbation bronchique chronique .
- Pneumonie couramment aigüe.
- Cystite.
- Pyélonéphrite.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les doses sont exprimées partout en termes de teneur en Amoxicilline / Acide Clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées en termes d'un composant individuel.

La posologie choisie de ACECLAV pour le traitement d'une infection particulière doit tenir compte de :

- Des agents pathogènes attendus et leur sensibilité aux agents antibactériens Amoxicilline.
- De la sévérité et du site de l'infection
- De l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient.

Adultes et enfants >40 kg

- **Dose journalière totale:** 2000 mg Amoxicilline / 250 mg Acide Clavulanique, en 2 prises.
- **Dose journalière totale:** 3000 mg Amoxicilline / 375 mg Acide Clavulanique, en 3 prises lorsqu'il est administré selon les recommandations ci-dessous.

Enfants < 40 kg

- **Dose journalière maximale:** 1600-3000 mg Amoxicilline / 200-400 mg Acide Clavulanique,
- Ne jamais dépasser 3000 mg d'Amoxicilline.
- Lorsqu'il est administré selon les recommandations ci-dessous.
- La durée du traitement dépend de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (ostéomyélite) requièrent un prolongement de traitement. Le traitement ne doit pas dépasser 14 jours sans avis du médecin.

Adultes et enfants >40 kg

Doses recommandées:

- **Dose standard (pour toutes indications):** 1000 mg Amoxicilline / 125mg Acide Clavulanique, 3fois / jou.
- **Dose faible (pour infection de la peau et des tissus mous, sinusite moins sévère):** 1000 mg Amoxicilline / 125 mg Acide Clavulanique, 2fois / jour

Enfants < 40 kg

Doses recommandées:

- Habituellement prescrit aux enfants de plus de 30 mois
- 40mg Amoxicilline / 5 mg Acide Clavulanique / kg / jour à 80mg Amoxicilline / 10 mg Acide Clavulanique / kg / jour, en 3 prises (divisée en 3 prises), selon la sévérité de l'infection.

Personnes âgées: L'ajustement de dose n'est pas nécessaire

Patients avec insuffisance rénale:

Clairance de la créatinine > 30 ml / min: Pas d'ajustement de dose.

Insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine entre 10-30 ml / min):

Enfants: 15 mg / kg max, 2 fois par jour. *Adultes:* 1g / 125mg tous les 12 à 24 h.

Insuffisance sévère (Clairance de la créatinine <10 ml/min): *Enfants:* 15 mg / kg / jour au maximum.

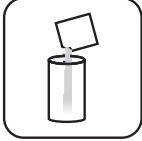
Adultes: Contre-indiqué chez les patients en dialyse et aux patients avec clairance de la créatinine <10 ml / min.

Patients avec insuffisance hépatique: Utilisation avec précaution. Tester régulièrement la fonction hépatique.

Méthode d'administration: Usage oral. Prendre au début des repas pour minimiser les effets indésirables et favoriser l'absorption de Amoxicilline / Acide Clavulanique. On peut commencer le traitement par voie parentérale (IV) et continuer ensuite par voie orale selon le cas.

Pour la suspension: Tapoter le flacon pour rassembler la poudre ; verser de l'eau tel que indiqué et agiter. Agiter avant chaque usage.

DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION:

 1) Versez la poudre dans un verre.	 2) Ajouter un peu d'eau.	3) Bien secouer pendant quelques secondes. Buvez immédiatement.
--	--	---

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs, à la Pénicilline ou à l'un des excipients de cette formule. Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate (choc anaphylactique) aux autres agents β lactames (ex. une Céphalosporine, Carbapenème ou Monobactame). Antécédents d'ictère (jaunisse) / insuffisance hépatique due à la combinaison Amoxicilline / Acide Clavulanique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les réactions d'hypersensibilité sérieuses et occasionnellement fatales (anaphylactoïde) ont été reportées chez les patients traités avec la Pénicilline. Lorsque réactions d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être interrompu. Instituer une thérapie alternative appropriée. Il n'est pas souhaitable d'utiliser ACECLAV lorsqu'il y a présomption de la présence des agents pathogènes capables de réduire la sensibilité ou résistants aux bêta lactames et ne pouvant pas être inhiber par l'Acide Clavulanique. ex: S.pneumoniae pénicillino-résistant.

Les convulsions peuvent apparaître en cas d'insuffisance de la fonction rénale ou chez ceux qui prennent des doses élevées. Eviter Amoxicilline / Acide Clavulanique si la mononucléose infectieuse est suspectée (depuis qu'une apparition de l'éruption morbiliforme a été associée à l'usage de l'Amoxicilline).

L'usage prolongé peut occasionnellement entraîner la prolifération des germes moins sensibles. L'apparition au cours du traitement avec Amoxicilline / Acide Clavulanique de l'érythème + fièvre généralisée associé à la pustule peut être une des symptômes de Pustules exanthèmes aiguë généralisée (AGEP). Arrêter le traitement avec ACECLAV. Ceci constitue une contre indication pour l'administration de l'Amoxicilline.

Insuffisance rénale et hépatique: utiliser avec prudence. Les colites associées aux antibiotiques ont été rapportées avec presque tous les agents antibactériens et peuvent varier dans la sévérité de légère à la mise en danger de la vie. Ces antibiotiques doivent être immédiatement interrompus. Dans cette situation, les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre indiqués. L'évaluation périodique des fonctions des systèmes d'organe, y compris rénale, hépatique et hématopoïétique est conseillée pendant la thérapie prolongée. Pendant le traitement par l'Amoxicilline, les méthodes enzymatiques de glucose oxydase devraient être chaque fois utilisées pour tester la présence du glucose dans l'urine; parce que des résultats faussement positifs peuvent se produire avec des méthodes non enzymatiques.

L'aspartame est une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie. Aucune donnée non clinique ou

clinique n'est disponible pour évaluer l'utilisation de l'aspartame chez les nourrissons de moins de 12 semaines.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Anticoagulants oraux: La littérature fait état de cas d'augmentation du rapport normalisé international chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou Warfarine et auxquels on a prescrit une cure d'Amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, le temps de Prothrombine ou le rapport normalisé international doit être soigneusement surveillé lors de l'addition ou du retrait d'Amoxicilline. De plus, des ajustements de la dose des anticoagulants oraux peuvent s'avérer nécessaires.

Méthotrexate: La Pénicilline diminue la excrétion de Méthotrexate. Risque de toxicité due à l'accumulation du Méthotrexate.

Probenecide: L'utilisation concomitante de Probenécide n'est pas recommandée. Le Probenécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'Amoxicilline. L'utilisation concomitante de Probenécide peut se traduire par une augmentation et un allongement des taux sanguins de l'Amoxicilline, mais pas de l'Acide Clavulanique.

Mycophénolate de mofetil: Chez les patients traités par Mycophénolate de mofetil, la réduction de la concentration pré-dose de l'Acide mycophénolique, métabolite actif (MPA) d'environ 50% a été signalé après le début de l'administration de l'Amoxicilline plus Acide Clavulanique orale.

Allopurinol: Risque d'augmentation des réactions allergiques cutanées en présence de l'Amoxicilline.

Comme tout antibiotique à large spectre, ACECLAV peut détruire la flore intestinale, entraînant une baisse de la réabsorption de l'œstrogène et diminuer ainsi l'efficacité des contraceptifs oraux.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse: L'utilisation devrait être évitée pendant la grossesse, à moins d'être considérée comme essentielle par le médecin. Dans une seule étude chez les femmes présentant une rupture prématurée de la membrane foetale, on a signalé que le traitement prophylactique avec l'Amoxicilline / l'Acide Clavulanique peut être associé à un risque accru d'entérocolite nécrotique chez les nouveau-nés.

Allaitement: Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne sait rien des effets de l'Acide Clavulanique sur le nourrisson allaité). Par conséquent, la diarrhée et l'infection des champignons des muqueuses sont possibles chez les nourrissons allaités, de sorte que l'allaitement maternel pourrait être interrompu. La possibilité de sensibilisation devrait être prise en compte. L'Amoxicilline/Acide Clavulanique ne doit être utilisé que pendant l'allaitement après l'évaluation des avantages et des risques par le médecin responsable.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pas d'études disponibles sur la capacité de conduire et à utiliser les machines. Pourtant les effets secondaires tels les vertiges et des convulsions ont été signalés et cela peut influencer la capacité de conduire et de diriger les machines.

4.8 Effets indésirables

Fréquents ($\geq 1 / 100$ et $< 1 / 10$):

Diarrhée, nausées et vomissements, Candidose muco-cutanée, trouble du système sanguin et lymphatique.

Peu fréquents ($\geq 1 / 1000$ et $< 1 / 100$):

Vertiges, maux de tête, indigestion, une hausse modérée des ASAT et / ou ALAT, éruption cutanée, prurit, urticaire.

Rare ($\geq 1 / 10000$ et $< 1 / 1000$):

La leucopénie réversible (y compris la neutropénie & la Thrombocytopénie), Erythème multiforme.

Très rare ($< 1 / 10000$):

Agranulocytose réversible et anémie hémolytique, Prolongation du temps de saignement et du temps de prothrombine, oedème de Quincke, anaphylaxie, Syndrome du type maladie du sérum, Hypersensibilité vasculaire, Hyperactivité réversible et convulsions, Colite associée aux antibiotiques (y compris le colite pseudo-membranaire et colite hémorragique), noircissement de la langue. Décoloration superficielle des dents ont été reporté très, Hépatite et jaunisse Cholestatique, Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, Dermate exfoliative de Bullous, Pustules exanthèmes aigue généralisée (AGEP), néphrite interstitielle, Cristallurie.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes d'un surdosage: Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Une cristallurie à l'Amoxicilline conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale a été observée. Des convulsions peuvent se produire chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou qui reçoivent de fortes doses d'Amoxicilline. On a signalé que l'Amoxicilline précipite dans les sondes vésicales, surtout après l'administration intraveineuse de doses importantes. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être assuré.

Traitement de l'intoxication: Les symptômes gastro-intestinaux peuvent faire l'objet d'un traitement symptomatique, en veillant à l'équilibre hydro-électrolytique. La combinaison Amoxicilline / Acide Clavulanique peut être éliminée de la circulation par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Pharmacodynamique: Mécanisme d'action: L'Amoxicilline est une Pénicilline semi-synthétique (antibiotique de la famille des bêtalactamines) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées sous le nom de protéines liant la Pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse du peptidoglycane bactérien, qui est un constituant structural faisant partie intégrante de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane entraîne un affaiblissement de la paroi cellulaire, habituellement suivi de la lyse et de la mort des cellules. L'Amoxicilline est sujette à la dégradation par les bêtalactamases produites par les bactéries résistantes, et dès lors, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes qui produisent ces enzymes. L'Acide Clavulanique est une bêtalactamine structurellement apparentée aux pénicillines. Il inactive certaines bêtalactamases, empêchant ainsi l'inactivation de l'Amoxicilline. L'Acide Clavulanique en monothérapie n'a pas d'effet antibactérien cliniquement utile.

Relation PK / PD: Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme étant le déterminant majeur de l'efficacité de l'Amoxicilline.

Mécanisme de résistance: Les deux principaux mécanismes de résistance à l'Amoxicilline / Acide Clavulanique sont:

- L'inactivation par les bêtalactamases bactériennes elles-mêmes non inhibées par l'Acide Clavulanique, y compris les classes B, C et D.
- Une modification des PLP, qui réduisent l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible. L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe d'efflux peuvent provoquer ou contribuer à une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à gram négatif.

Aceiclav est actif contre une large gamme des bactéries gram+ et gram-, y compris de nombreuses enzymes β lactamases cliniquement importantes produites par des micro-organismes pénicillino-résistants, tant à l'hôpital que dans la pratique en général.

Espèces couramment sensibles:

Micro-organismes Aérobie Gram-positif: Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus (methicillin-sensible), Coagulase-negative staphylococci (methicillin-sensible), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogènes et autres beta-haemolytiques streptococci, Groupe de Streptococcus viridans

Micro-organismes Aérobie Gram-négatif: Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida

Micro-Organismes Anaérobies: Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella spp.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption: Amoxicilline et Acide Clavulanique se dissocient totalement en milieu aqueux et au pH physiologique. Les deux composés sont rapidement et bien absorbés dans le tube digestif, après administration orale. Leur absorption est optimale lorsqu'on les prend au début du repas. Après administration orale, la biodisponibilité de l'Amoxicilline et de l'Acide Clavulanique est approximativement de 70%. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le temps pour le pic de concentration plasmatique (Tmax) est dans chaque cas approximativement 1heure. Les concentrations sériques atteintes de ces 2 composants avec la combinaison Amoxicilline / Acide Clavulanique sont similaires à celles d'Amoxicilline ou Acide Clavulanique pris séparément à des doses équivalentes.

Distribution: Près de 25% de l'Acide Clavulanique plasmatique totale et 18% d'Amoxicilline plasmatique totale sont fixés aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent avoisine 0,3-0,4 l / kg pour l'Amoxicilline et autour de 0,2 l / kg pour l'Acide Clavulanique. Amoxicilline, à l'instar des pénicillines, peut se retrouver dans le lait maternel. On retrouve des traces de l'Acide Clavulanique dans le lait maternel. Les deux composés traversent la barrière placentaire.

Métabolisme: Amoxicilline est partiellement excrétée dans les urines sous forme inactive d'Acide pénicilloïque (10-25% de la dose ingérée). L'Acide Clavulanique est extensivement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles. Une partie est éliminée sous forme de gaz CO₂.

Excrétion / Elimination: Pour l'Amoxicilline, élimination via le rein. Tandis que l'Acide Clavulanique est éliminé aussi bien par le rein que par un mécanisme non rénal. La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination moyenne de l'Amoxicilline / Acide Clavulanique est d'environ 1heure. La clairance totale moyenne est de 25 l / h chez les sujets sains. Près de 60-70% d'Amoxicilline et près de 40-65% d'Acide Clavulanique sont excrétés inchangés dans les urines dans les premières 6 heures qui suivent l'administration. Différentes études ont démontré une excrétion urinaire de 50-85% pour Amoxicilline et entre 27-60% pour

l'Acide Clavulanique dans une période de 24 heures. Dans le cas de l'Acide Clavulanique, la plus grande quantité de médicament est éliminée dans les 2 premières heures après administration. L'administration concomitante de Probenecide ralentit l'excrétion rénale de l'Amoxicilline mais pas celle de l'Acide Clavulanique.

Age: La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination de l'Amoxicilline est similaire chez les enfants autour de 3mois à 2 ans. Et les grands enfants aux adultes. Pour les tous petits enfants (nouveaux nés pré termes), dans leur première semaine de vie, l'intervalle de l'administration ne doit pas dépasser 2 fois/jour; à cause de l'immaturité de leur système d'élimination rénale.

Le genre: Il n'y a pas d'impact significatif du point de vue pharmacocinétique de l'Amoxicilline ni de l'Acide Clavulanique par rapport au genre (homme ou femme).

Insuffisance rénale: La clairance sérique totale de l'Amoxicilline/Acide Clavulanique diminue proportionnellement avec la diminution de la fonction rénale. La réduction dans la clairance du médicament est plus prononcée pour l'Amoxicilline que pour l'Acide Clavulanique, car Amoxicilline est excrétée par voie rénale.

Les doses, en cas d'insuffisance rénale, doivent prévenir l'accumulation exagérée de l'Amoxicilline tout en maintenant les taux adéquats de l'Acide Clavulanique.

Insuffisance hépatique: Prendre des précautions et tester à intervalles réguliers la fonction hépatique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dioxyde de silicone, Crospovidone, Cellulose Microcristalline, Silice colloïdale anhydre hydrophobe, Stéarate de magnésium, aspartame and Saveur de fraise Trusil.

6.2 Durée de vie

36 mois

6.3 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

6.4 Nature et contenu du récipient

Poudre granulée blanche à blanc cassé remplie dans un sachet laminé. 16 sachets sont conditionnés dans un carton imprimé avec une notice insérée

6.5 Condition de Délivrance

Sur ordonnance uniquement - Liste I

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOMATRIX HEALTHCARE PVT LTD.

26, Bhagirath Industrial Estate, Vibhag IV, Opp. Javahar Nagar, Amraiwadi,
Ahmedabad 380 026. (Gujarat). INDIA