MENTIONS LEGALES COMPLETES

ACLAV® forme orale

FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATIONS : ACLAV 500 mg/62,5 mg, poudre pour suspension buvable en sachets, boîte de 12, 16 et 24 sachets. ACLAV 1 g/ 125 mg, poudre pour suspension buvable en sachets, boîte de 12, 14, 16 et 24 sachets. ACLAV 100 mg / 12,5 mg / ml, poudre pour suspension buvable, boîte d'un flacon de 30 ml. ACLAV 100 mg / 12,5 mg / ml, poudre pour suspension buvable, boîte d'un flacon de 60 ml. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : ACLAV poudre pour suspension buvable en sachets :** ACLAV 500 mg/62,5 mg, poudre pour suspension buvable en sachets : Amoxicilline.....500 mg (Sous forme d'Amoxicilline trihydratée). Acide clavulanique.....62,50 mg (Sous forme de Clavulanate de potassium). Excipients q.s.p… 1 sachet. *Excipient à effet notoire :* Aspartam. ACLAV 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachets : Amoxicilline.... 1 g (Sous forme d'Amoxicilline trihydratée). Acide clavulanique…125 mg (Sous forme de Clavulanate de potassium). Excipients q.s.p..... 1 sachet. *Excipient à effet notoire :* Aspartam. **ACLAV poudre pour suspension buvable en flacon :** ACLAV 100 mg / 12,5 mg / ml, poudre pour suspension buvable, boîte d'un flacon de 30 ml : Amoxicilline … 3 g (Sous forme d'Amoxicilline trihydratée). Acide clavulanique…375 mg (sous forme de Clavulanate de potassium); Excipients q.s.p…1 flacon de 30 ml. *Excipients à effet notoire:* Aspartam. ACLAV 100 mg / 12,5 mg / ml, poudre pour suspension buvable : boîte d'un flacon de 60 ml : Amoxicilline …6 g (Sous forme d'Amoxicilline trihydratée). Acide clavulanique….750 mg (sous forme de Clavulanate de potassium); Excipients q.s.p …..1 flacon de 60 ml. *Excipients à effet notoire:* Aspartam. **CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE :** Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêta-lactamase, code ATC : J01CR02. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** ACLAV est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants: sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée), otite moyenne aiguë, exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée), pneumonie aiguë communautaire, cystite, pyélonéphrite, infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite, infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **CONTRE-INDICATIONS :** - hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients, - antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex., anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame), - antécédent d'ictère/atteinte hépatique liés à l'amoxicilline/acide clavulanique, - en raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **MISES EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI :** Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines. Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales (dont des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables cutanées graves) ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté. En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, selon les recommandations officielles. Cette présentation d'ACLAV peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêta-lactamines, sans médiation

par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette formulation peut ne pas convenir pour traiter *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline. Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées. L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline. L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par amoxicilline peut augmenter la probabilité de survenue de réactions cutanées allergiques. L'utilisation prolongée d'ACLAV peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles. La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par ACLAV, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient. L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique. Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques. Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens, y compris l'amoxicilline ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation. En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénales, hépatique et hématopoïétique. De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation. Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci. De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde. Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs. La présence d'acide clavulanique dans ACLAV peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif. Il a été rapporté une positivation du test d'épreuve immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non- *Aspergillus* ont été signalées lors du test de

dosage immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques. Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines. **ACLAV poudre pour suspension buvable en sachets :** Ce médicament contient de l'aspartam, qui est une source de phénylalanine, doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie. **ACLAV poudre pour suspension buvable en flacon :** Ce médicament contient : - de l'aspartam, qui est une source de phénylalanine, doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie. - du sodium, en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :** **Anticoagulants oraux :** Les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une co-administration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou de l'arrêt de l'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire. **Méthotrexate :** Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité. **Probénécide :** L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique. **Mycophénolate mofétil :** Chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique. **GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITE :** **Grossesse :** Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal. Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'éventualité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin la considère nécessaire. **Allaitement :** Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement. L'association amoxicilline-acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** Les doses sont exprimées en quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel. La dose d'ACLAV choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte : - les pathogènes

escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens, - la sévérité et le foyer de l'infection, - l'âge, le poids et la fonction rénale du patient. L'utilisation d'autres formulations d'ACLAV (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et - ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire. **Pour l'enfant < 40 kg**, ces formulations d'ACLAV fournissent une dose quotidienne maximale de 1600-3000 mg d'amoxicilline/200-400 mg d'acide clavulanique, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation d'ACLAV afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique. La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex., ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical. *Enfants < 40 kg :* Chez l'enfant, utiliser ACLAV en suspension ou sachet. Dose recommandée : de 40 mg/5 mg/kg/jour à 80 mg/10 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/375 mg par jour) en trois prises, selon la sévérité de l'infection. *Les enfants ≥ 40 kg* doivent être traités avec les formulations utilisées chez l'adulte. **Pour l'adulte et l'enfant ≥ 40 kg**, la formulation d'ACLAV sachets fournit une dose quotidienne totale de 2000 mg d'amoxicilline/250 mg d'acide clavulanique, en deux prises quotidiennes, et 3000 mg d'amoxicilline/375 mg d'acide clavulanique, en trois prises quotidiennes, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. *Adultes et enfants ≥ 40 kg :* Doses recommandées : dose standard (pour toutes les indications) : 1000 mg/125 mg trois fois par jour ; dose plus faible - (en particulier pour les infections de la peau et des tissus mous, et les sinusites non sévères) : 1000 mg/125 mg deux fois par jour. **Patients âgés :** Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire. **Patients insuffisants rénaux :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 mL/min. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, l'utilisation de formulations d'ACLAV ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 8/1 n'est pas recommandée, car aucune recommandation d'adaptation posologique n'est disponible. **Patients insuffisants hépatiques :** Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement. **Mode d'administration :** ACLAV est destiné à une administration orale. Prendre le médicament en début de repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale et d'améliorer l'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique. Le traitement peut être débuté par voie parentérale selon le Résumé des caractéristiques du produit de la formulation IV et poursuivi avec une formulation pour administration orale. **ACLAV poudre pour suspension buvable en sachets :** Le contenu du sachet-dose est à disperser dans un demi-verre d'eau avant ingestion. **ACLAV poudre pour suspension buvable en flacon :** Agiter pour détacher la poudre, ajouter de l'eau non gazeuse jusqu'au niveau de remplissage, retourner et agiter. Agiter le flacon avant chaque utilisation. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible. **EFFETS INDESIRABLES :** Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements. Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation d'amoxicilline/acide clavulanique sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe. La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence : Très fréquent (≥1/10) ; Fréquent (≥1/100 à <1/10) ; Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; Rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; Très rare (<1/10 000); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données

disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Candidose cutanéo-muqueuse ; Fréquence indéterminée : Développement excessif d'organismes non sensibles ; **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Rare : Leucopénie réversible (y compris neutropénie), Thrombocytopénie ; Fréquence indéterminée : Agranulocytose réversible, Anémie hémolytique, Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick[1] ; **Affections du système immunitaire[10] :** Fréquence indéterminée : Œdème de Quincke, Anaphylaxie, Maladie sérique, Vascularite d'hypersensibilité ; **Affections du système nerveux :** Peu fréquent : Étourdissements, Céphalées ; Fréquence indéterminée : Hyperactivité réversible, Convulsions[2] ; Méningite aseptique ; **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : Diarrhée (pour la forme sachet), Fréquent : Diarrhée (pour la forme flacon), Nausée[3], Vomissements ; Peu fréquent : Indigestion ; Fréquence indéterminée : Colite associée aux antibiotiques[4], Glossophytie, Colorations dentaires[11] (pour la forme flacon) ; **Affections hépatobiliaires :** Peu fréquent : Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT[5] ; Fréquence indéterminée : Hépatite[6], Ictère cholestatique[6] ; **Affections de la peau et du tissu sous-cutané[7] :** Peu fréquent : Éruption cutanée, Prurit, Urticaire ; Rare : Érythème polymorphe ; Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson, Épidermolyse nécrosante suraiguë, Dermatite bulleuse ou exfoliatrice, Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)[9], Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (pour la forme flacon); **Affections du rein et des voies urinaires :** Fréquence indéterminée : Néphrite interstitielle, Cristallurie [8]. [1]Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », [2]Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », [3]Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Les manifestations gastro-intestinales peuvent être atténuées en prenant l'association amoxicilline/acide clavulanique au début d'un repas, [4]Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), [5]Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue, [6]Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), [7]En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), [8]Voir rubrique « Surdosage », [9]Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », [10]Voir rubriques « Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », [11]Les colorations dentaires superficielles ont été très rarement constatées chez des enfants. Une bonne hygiène buccale aide à prévenir les colorations dentaires, car celles-ci peuvent généralement être éliminées au brossage. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement ou via le centre national de pharmacovigilance. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. **SURDOSAGE : Signes et symptômes de surdosage** : Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline. Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées. Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde. **Traitement de l'intoxication :** Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique. L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse. **CONSERVATION : ACLAV**

poudre pour suspension buvable en sachets : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité. **ACLAV poudre pour suspension buvable en flacon : Avant reconstitution :** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité. **Après reconstitution :** A conserver 7 jours au maximum à une température entre +2°C et +8°C au réfrigérateur. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Liste I. **DATE DE REVISION :** Juillet 2020. **Pour toute autre information, s'adresser aux Laboratoires Pharma 5 :** Siège : 21, Rue des Asphodèles – Casablanca – Maroc. Site de fabrication : Zone industrielle, Ouled Saleh - Bouskoura– Maroc. Pharmacien Responsable : Dr Yasmine Lahlou Filali

MENTIONS LEGALES COMPLETES

ACLAV® forme injectable

FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATIONS : ACLAV 500 mg/50 mg, poudre pour solution injectable (IV lente ou perfusion), boîte d'un flacon. ACLAV 1 g/100 mg Enfant, poudre pour solution injectable (IV lente ou perfusion), boîte d'un flacon. ACLAV 1 g/200 mg Adulte, poudre pour solution injectable (IV lente ou perfusion), boîte d'un flacon. ACLAV 2 g/200 mg Adulte, poudre pour solution injectable IV (Perfusion), boîte d'un flacon.**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : ACLAV 500 mg / 50 mg :** Substances actives : Amoxicilline anhydre stérile …. 500 mg (équivalent à 530,105 mg amoxicilline sodique) et Acide clavulanique stérile …. 50 mg (équivalent à 59,563 mg de clavulanate de potassium). **ACLAV 1 g / 100 mg :** Substances actives : Amoxicilline anhydre stérile …. 1000 mg (équivalent à 1060,21 mg amoxicilline sodique) et Acide clavulanique stérile …. 100 mg (équivalent à 119,125 mg de clavulanate de potassium). **ACLAV 1 g / 200 mg :** Substances actives : Amoxicilline anhydre stérile …. 1000 mg (équivalent à 1060,21 mg amoxicilline sodique) et Acide clavulanique stérile …. 200 mg (équivalent à 238,25 mg de clavulanate de potassium). **ACLAV 2 g / 200 mg :** Substances actives : Amoxicilline anhydre stérile …. 2000 mg (équivalent à 2120,42 mg amoxicilline sodique) et Acide clavulanique stérile ….200 mg (équivalent à 238,25 mg de clavulanate de potassium). **CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE :** Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêta-lactamase ; code ATC : J01CR02. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** ACLAV est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant : - infections sévères O.R.L (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères), - exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée), - pneumonie aiguë communautaire, - cystite, - pyélonéphrite, - infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite, - infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite, - infections intra-abdominales, - infections génitales de la femme. Prophylaxie des infections post-opératoires chez l'adulte impliquant : - l'appareil digestif, - la cavité pelvienne, - la tête et le cou, - le système biliaire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **CONTRE-INDICATIONS :** - Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients ; - Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex., anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame) ; - Antécédents d'ictère/atteinte hépatique liés à l'association amoxicilline/acide clavulanique. **MISES EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI:** Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines. Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales (dont des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables cutanées graves) ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté. En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, selon les

recommandations officielles. Cette formulation d'ACLAV peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêta-lactamines, sans médiation par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Aux doses recommandées maximales de 1 g/100 mg toutes les 8 heures, cette présentation peut ne pas convenir au traitement de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline. Pour couvrir ce pathogène, une dose minimale de 2 g/200 mg toutes les 12 heures est nécessaire. Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées. L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline. L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par amoxicilline peut augmenter la probabilité de survenue de réactions cutanées allergiques. L'utilisation prolongée d'ACLAV peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles. La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par ACLAV, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient. L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique. Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques. Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, ACLAV doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation. En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénales, hépatique et hématopoïétique. De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation. Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci. De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde. Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des

résultats faussement positifs. La présence d'acide clavulanique dans ACLAV peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif. Il a été rapporté une positivation du test d'épreuve immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non-*Aspergillus* ont été signalées lors du test de dosage immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques. ***ACLAV 500 mg/50 mg, poudre pour solution injectable (IV lente et perfusion) :*** Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 31,5 mg (1,4 mmol) de sodium par flacon. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 9,8 mg (0,3 mmol) de potassium par flacon. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients suivant un régime hypokaliémiant. ***ACLAV 1 g / 100 mg Enfant, poudre pour solution injectable IV:*** Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 62,9 mg (2,7 mmol) de sodium par flacon. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 19,6 mg (0,5 mmol) de potassium par flacon. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium. ***ACLAV 1 g/200 mg, poudre pour solution injectable (IV lente et perfusion) :*** Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 62,9 mg (2,7 mmol) de sodium par flacon. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par flacon. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients suivant un régime hypokaliémiant. ***ACLAV 2 g / 200 mg Adulte, poudre pour solution injectable IV:*** Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 125,9 mg (5,5 mmol) de sodium par flacon. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par flacon. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients suivant un régime hypokaliémiant. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :** **Anticoagulants oraux :** Les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire. **Méthotrexate :** Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité. **Probénécide :** L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique. **Mycophénolate mofétil :** Chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration

résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique. **GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITE :** **Grossesse :** Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal. Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'éventualité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin ne la considère nécessaire. **Allaitement :** Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement. L'association amoxicilline/acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** Les doses sont exprimées en quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel. La dose d'ACLAV choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte : - les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens, - la sévérité et le foyer de l'infection, - l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous). L'utilisation d'autres formulations d'ACLAV (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et - ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire. ACLAV poudre pour solution injectable / pour perfusion fournit une dose quotidienne totale de 6 g d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation intraveineuse d'ACLAV afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique. La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex., ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical. Il convient de tenir compte des recommandations locales concernant la fréquence des prises d'amoxicilline/acide clavulanique. **Adultes et enfants ≥ 40 kg :** Doses recommandées pour le traitement des infections, comme indiqué à la rubrique « Indications thérapeutiques » : 1 g /100 mg toutes les 8 à 12 heures ou 2 g /200 mg toutes les 12 heures. En cas d'infection très grave, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 2 g/200 mg administré toutes les 8 heures. En prophylaxie chirurgicale : Pour les interventions de durée inférieure à 1 heure, la dose recommandée d'ACLAV est de 1 g/100 mg à 2 g/ 200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie. Pour les interventions de durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée d'ACLAV est de 1 g/100 mg à 2 g/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie, pouvant aller jusqu'à 3 doses de 1 g/100 mg en 24 heures. Les signes cliniques d'infection au cours de l'intervention nécessiteront l'administration postopératoire d'un traitement curatif intraveineux ou oral. **Enfants < 40 kg :** Doses

recommandées : *Enfants de 3 mois et plus* : 50 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures ; *Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg* : 50 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures. **Patients âgés :** Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire. **Patients insuffisants rénaux :** Les adaptations posologiques reposent sur la concentration maximale recommandée d'amoxicilline. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, l'utilisation de formulations d'ACLAV ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 10/1 n'est pas recommandée car aucune adaptation posologique n'est disponible. Chez ces patients, les formulations d'ACLAV ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 5/1 sont recommandées. **Patients insuffisants hépatiques :** Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement. **Mode d'administration :** ACLAV est destiné à une administration intraveineuse. ACLAV peut être administré soit par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 minutes directement dans une veine ou en perfusion de 30 à 40 minutes. ACLAV n'est pas adapté à une administration intramusculaire. Chez l'enfant de moins de 3 mois, ACLAV doit être administré en perfusion uniquement. Le traitement par ACLAV peut être débuté par une formulation intraveineuse et complété par une formulation orale appropriée, selon le patient. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible. **EFFETS INDESIRABLES :** Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements. Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation d'amoxicilline/acide clavulanique sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe. La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence : Très fréquent (≥1/10) ; Fréquent (≥1/100 à <1/10) ; Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; Rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; Très rare (<1/10 000) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Candidose cutanéo-muqueuse ; Fréquence indéterminée : Développement excessif d'organismes non sensibles ; **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Rare : Leucopénie réversible (y compris neutropénie), Thrombocytopénie ; Fréquence indéterminée : Agranulocytose réversible, Anémie hémolytique, Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick[1] ; **Affections du système immunitaire[10] :** Fréquence indéterminée : Œdème de Quincke, Anaphylaxie, Maladie sérique, Vascularite d'hypersensibilité ; **Affections du système nerveux :** Peu fréquent : Étourdissements, Céphalées ; Fréquence indéterminée : Convulsions[2], Méningite aseptique ; **Troubles vasculaires :** Rare : Thrombophlébite[3] ; **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Diarrhée ; Peu fréquent : Nausée, Vomissements, Indigestion ; Fréquence indéterminée : Colite associée aux antibiotiques[4] ; **Affections hépatobiliaires :** Peu fréquent : Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT[5] ; Fréquence indéterminée : Hépatite[6], Ictère cholestatique[6] ; **Affections de la peau et du tissu sous-cutané[7] :** Peu fréquent : Éruption cutanée, Prurit, Urticaire ; Rare : Érythème polymorphe ; Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson, Épidermolyse nécrosante suraiguë, Dermatite bulleuse ou exfoliatrice, Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)[9] ; Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ; **Affections du rein et des voies urinaires :** Fréquence indéterminée : Néphrite interstitielle, Cristallurie[8].[1] Voir rubrique

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », [2] Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », [3] Au site d'injection, [4] Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), [5] Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue, [6] Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), [7] En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), [8] Voir rubrique « Surdosage », [9] Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », [10] Voir rubriques « Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement ou via le centre national de pharmacovigilance. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. **SURDOSAGE : Signes et symptômes de surdosage :** Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées. Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Traitement de l'intoxication :** Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique. L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse. **CONSERVATION :** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Après reconstitution : une utilisation immédiate est recommandée. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Liste I. **DATE DE REVISION :** Juillet 2020. **Pour toute autre information, s'adresser aux Laboratoires Pharma 5 :** Siège : 21, Rue des Asphodèles – Casablanca – Maroc. Site de fabrication : Zone industrielle, Ouled Saleh - Bouskoura– Maroc. Pharmacien Responsable : Dr Yasmine Lahlou Filali