



Formulation d'une préparation d'amoxicilline en gélule dans un contexte de pénurie nationale et internationale

Rappel

Afin de répondre aux urgences thérapeutiques infectieuses dans un contexte de pénurie de spécialités à base d'amoxicilline sur le territoire national, les PREF et le SN2P se sont concertés afin d'ouvrir une proposition en 2 phases pouvant répondre aux urgences thérapeutiques infectieuses dans ce contexte.

Phase 1 : Pallier rapidement au premier niveau de rupture d'urgences thérapeutiques infectieuses

Nous proposons de réaliser des gélules pédiatriques adaptées aux besoins à partir des spécialités adultes dispersibles, uniquement **pour les enfants qui ne peuvent recevoir d'autres ATB et à qui l'on ne peut administrer les formes adultes**. Les PREF et le SN2P ont choisi la forme gélule car elles sont simples à ouvrir pour être dissoutes dans un peu d'eau ou un aliment afin de faciliter la prise et d'améliorer l'observance.

Phase 2 : Pallier à plus long terme les urgences thérapeutiques infectieuses

Après sourcing de la matière première et son contrôle, nous pourrions par la suite utiliser la MPUP pour réaliser des préparations pharmaceutiques adaptées aux besoins sous la forme de gélule.

Objectif

L'objectif de ce travail est d'établir des recommandations de formulations pour ces préparations afin qu'elles soient rapidement réalisables par les préparatoires de France, stable d'un point de vue physico-chimique et adaptées à la prise orale chez les enfants d'un point de vue organoleptique.

Matériel et méthode

A partir du répertoire des spécialités de l'ANSM, une extraction des spécialités actuellement disponibles sur le marché français et contenant uniquement de l'amoxicilline a été réalisée. Le contenu excipientaire de chaque formule a été détaillé afin de définir le rôle de chaque excipient dans la formulation, identifier les excipients d'intérêt ainsi que les excipients à effets notoires.

Des tests de formulation ont été réalisés afin de définir la taille des gélules pour les préparations de 250 et 125 mg d'amoxicilline et leur contenu excipientaire avant de s'assurer de la palatabilité de ces deux préparations. Les tests ont été réalisés avec les comprimés dispersibles 1 gr des laboratoires BIOGARAN et ZYDUS.

Résultats

L'extraction a été réalisée le 24/11/2022 et 28 spécialités ont été retrouvées dont 16 sous forme de comprimés dispersibles à 1gr et 12 sous forme de gélules de 500mg d'amoxicilline.

Les tableaux S1 et S2 en annexe permettent d'établir une formulation simple de gélules en pilant les spécialités adultes existantes et en diluant, si nécessaire avec de la cellulose microcristalline.

A partir des compositions excipientaire du tableau S1, il est important de noter que **toutes les spécialités dispersibles contiennent des excipients à effets notoires comme l'aspartame** (édulcorant) **ou ceux issus des arômes** (maltodextrine, sorbitol...). En effet, l'aspartame est un excipient édulcorant, contenant une source de phénylalanine, contre-indiqué pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (1). Le sorbitol est également un édulcorant à effets notoires car il représente une source de fructose, contre-indiquée chez les patients atteints d'une intolérance héréditaire au fructose.

Seules les spécialités commercialisées par les laboratoires BIOGARAN, EVOLUGEN et TEVA SANTE ne contiennent ni aspartame ni sorbitol mais de la saccharine, un édulcorant puissant mais n'est pas classée comme excipient à effets notoires (1-4). Cependant, la spécialité commercialisée par TEVA SANTE contient du lactose et du sodium, deux excipients à effets notoires contre-indiqués chez les patients atteints d'une intolérance au galactose, d'un déficit total en lactase ou d'un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose et pour les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Ainsi, dans ce contexte de pénurie de spécialités, il faudrait privilégier les spécialités, sans aspartame ni sorbitol, des laboratoires BIOGARAN et EVOLUGEN ou les préparations réalisées à partir de la matière première pure, aux enfants atteints de phénylcétonurie, -ou d'intolérance héréditaire au fructose, d'une intolérance au galactose, d'un déficit total en lactase, d'un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, pour les patients devant suivre un régime pauvre en sel, ainsi qu'aux enfants de moins de 12 semaines, bien que l'aspartame n'a pas de données clinique et non clinique d'utilisation sur cette tranche d'âge (1).

De plus, les spécialités commercialisées par le laboratoire SANDOZ et VIATRIS contiennent de l'alcool benzylique (5,6) dans les deux formulations mais également du benzoate de benzyle pour la formulation commercialisée par le laboratoire SANDOZ. Or, ces deux excipients ne doivent pas être utilisés chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines. En effet, l'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants et le benzoate de benzyle peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines). De plus, et l'alcool benzylique ne doit pas être utilisé plus d'une semaine chez les enfants de moins de 3 ans (1). Il convient donc de contre-indiquer les spécialités, des laboratoires SANDOZ et VIATRIS les nouveaux nés de moins de 4 semaines et aux enfants de moins de 3 ans, si le traitement est plus d'une semaine (1).

Le tableau 1 résume les contre-indications et les recommandations évoquées ci-dessus. La présence d'excipients à effets notoires devra donc être signalée sur l'étiquette des préparations et adaptée à la composition de la spécialité utilisée. Le choix de la spécialité devra également être adaptée à l'âge de l'enfant et -à ces contre-indications médicales (7). Cependant ces excipients (aspartame et alcool benzylique) étant également présents dans de nombreuses spécialités sous forme de suspension buvable d'amoxicilline et en de plus grande quantité par prise, le risque semble être maîtrisé (Tableau S3).

Commenté [BR1]: Laboratoire Sandoz : la notion de moins de 4 semaine est mentionnée pour le benzoate de benzyle qui accroît le risque d'ictère chez les nouveau-nés jusqu'à 4 semaines mais rien pour l'alcool benzylique
Laboratoire Viatris : rien d'indiqué

Commenté [MR2R1]: Bonjour,
Effectivement, dans le RCP de SANDOZ, seule la notion : « Le benzoate de benzyle peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) » apparaît. Cependant, la notice fait apparaître les deux éléments suivants : « De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »). Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien » et « Le benzoate de benzyle peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) ».
Pour le RCP et la notice de VIATRIS, seule la notion suivante apparaît : « L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants. Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans).

Malheureusement, cela ne respecte pas les recommandations de l'EMA de 2017 concernant les informations à faire figurer sur la notice pour ces deux excipients.

Je vous laisse le soin de le vérifier directement sur : [all-languages-annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/annex-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal_en.xlsx) (live.com)

Lors des tests de formulation, nous avons constaté que :

- Pour réaliser les **gélules de 250mg** d'amoxicilline à partir des comprimés dispersibles à 1 gr, il n'est pas nécessaire d'ajouter d'excipients pour réaliser le remplissage des gélules de **taille 1**. Un test de palatabilité a été effectué et la présence des édulcorants et des arômes initialement présents dans les spécialités sont suffisants pour masquer le goût de l'amoxicilline.
- Pour réaliser les gélules de **125mg d'amoxicilline** à partir des comprimés dispersibles à 1 gr, il n'est pas nécessaire d'ajouter d'excipients pour réaliser le remplissage des gélules de **taille 4**. Un test de palatabilité a été effectué et la présence des édulcorants et des arômes initialement présents dans les spécialités sont suffisants pour masquer le goût de l'amoxicilline.

Tableau 1 - Résumé des contre-indications et des recommandations concernant les spécialités dispersibles contenant 1 gr d'amoxicilline

Spécialités	Excipient à effets notoires	Contre-indications	Recommandations
AMOXICILLINE ALMUS 1 g, comprimé dispersible	aspartame (E951) et maltodextrine (source de glucose) contenue dans l'arôme fraise	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE ARROW 1 g, comprimé pelliculé dispersible	aspartam (E951) (source de phénylalanine), sorbitol (contenu dans l'arôme).	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie et d'intolérance héréditaire au fructose	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE ARROW LAB 1 g, comprimé dispersible	aspartam (E951) (source de phénylalanine), Maltodextrine	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE BGR 1 g, comprimé dispersible	maltodextrine (source de glucose) contenu dans les arômes		A utiliser pour les personnes atteintes de phénylcétonurie ou d'intolérance héréditaire au fructose et chez les enfants < 12 semaines
AMOXICILLINE CRISTERS 1 g, comprimé dispersible	20 mg d'aspartam (E951) (source de phénylalanine)	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE EG 1 g, comprimé dispersible	20 mg d'aspartam (E 951) (source de phénylalanine) et de la maltodextrine (source de glucose).	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE EVOLUGEN 1 g, comprimé dispersible			A utiliser pour les personnes atteintes de phénylcétonurie ou d'intolérance héréditaire au fructose et chez les enfants < 12 semaines
AMOXICILLINE KRKA 1 g, comprimé dispersible sécable	30 mg d'aspartam (E951)	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE SANDOZ 1 g, comprimé dispersible	5,2 mg d'aspartam (E951), jusqu'à 0,60 mg d'alcool benzylique, jusqu'à 0,29 mg de benzoate de benzyle, 0,064 mg de sorbitol (E420) et 48 ng de dioxyde de soufre (E220).	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie ou d'intolérance héréditaire au fructose Pour les enfants de < 4 semaines ou si utilisation plus d'une semaine pour les enfants < 3 ans	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE SUN 1 g, comprimé dispersible	aspartam (E951) (source de phénylalanine)	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE TEVA SANTE 1 g, comprimé dispersible	lactose, sodium	Pour les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose Pour les patients devant suivre un régime pauvre en sel	A utiliser pour les personnes atteintes de phénylcétonurie ou d'intolérance héréditaire au fructose et chez les enfants < 12 semaines
AMOXICILLINE VIATRIS 1 g, comprimé dispersible	aspartam (E951) (20 mg), maltodextrine (source de glucose), alcool benzylique (3 µg)	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie Pour les enfants de < 4 semaines [rien d'indiqué ds le RCP] ou si utilisation plus d'une semaine pour les enfants < 3 ans	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 1 g, comprimé dispersible	20 mg d'aspartam (E951)	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
AMOXICILLINE ZYDUS 1 g, comprimé dispersible	20 mg d'aspartam (E951)	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines
CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible	20 mg d'aspartam (E951)	Pour les personnes atteintes de phénylcétonurie	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 semaines

Commenté [MR3]: Ce n'est pas ce que fait figurer le RCP, retrouvé sur l'ANSM répertoire :

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
AMOXICILLINE ARROW 1 g, comprimé pelliculé dispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amoxicilline 1 g
Sous forme d'amoxicilline trihydratée.

Excipients à effet notable : aspartam (E951) (source de phénylalanine), sorbitol (contenu dans l'arôme).

Merci de le laisser SVP

Commenté [MR4]: Vous avez raison mais cela devrait apparaitre selon les recommandations de l'EMA de 2017

Pour le pallier 2, grâce aux tableaux S1 et S2, la formulation proposée par le SN2P et les PREF serait la suivante pour les préparations effectuées à partir de l'amoxicilline trihydraté :

- ⇒ Le principe actif : amoxicilline trihydraté (4) :
 - 286.95 mg d'amoxicilline trihydraté correspondent à 250 mg d'amoxicilline,
 - 143.47 mg d'amoxicilline trihydraté correspondent à 125 mg d'amoxicilline.

- ⇒ Diluant : la cellulose microcristalline

A la réception de la matière première, il faudra réaliser des tests de formulation et de palatabilité afin de :

- Connaître la **taille des gélules** de 250 et 125 mg
- Savoir s'il faut ajouter un **diluant** (ex. : cellulose microcristalline) pour réaliser le qsp
- Evaluer la palatabilité de la matière première d'amoxicilline trihydraté afin de savoir s'il faut un édulcorant (ex. : saccharine) et/ou un **arôme en poudre** (ex. : orange poudre chez INRESA)
- Savoir s'il faut ajouter un **lubrifiant** (ex. : stéarate de magnésium) pour faciliter l'écoulement de la poudre
- Savoir s'il faut ajouter de la **silice colloïdale** pour réduire l'hygroscopie de la poudre
- Savoir s'il faut un **traceur d'homogénéité** du mélange (ex. : riboflavine)

Il faudrait tester des formulations pour voir s'il est possible de ne pas mettre d'arôme ou d'édulcorants et émettre uniquement des recommandations pour la prise des gélules avec un ou des aliments masquant leurs goûts.

Conclusion :

Dans ce contexte de pénurie de spécialités adaptées à la pédiatrie, l'utilisation des spécialités adultes sous forme de comprimés dispersibles est faisable. Cependant, le choix de la spécialité utilisée comme matière première doit être adapté à l'âge de l'enfant et à ses contre-indications. **Seules les spécialités, sans aspartame ni sorbitol**, des laboratoires BIOGARAN et EVOLUGEN ou les **préparations réalisées à partir de la matière première pure sont adaptées** aux enfants atteints de **phénylcétonurie ou d'intolérance héréditaire au fructose ainsi qu'aux enfants de moins de 12 semaines**.

La réalisation des gélules à partir de la matière première pure est également faisable. Elle nécessitera quelques tests préalables à leur réalisation. Elle présente l'avantage de ne pas contenir a priori d'excipient à effet notoires.

Réponses suite aux échanges du vendredi 25 novembre

1/ La réalisation de ces PM peut être effectuée via le réseau de sous-traitant officinal. Quelle est la couverture effective de ce maillage (correspond à quel pourcentage de l'activité de PM française) ?

Le réseau des PREF offre un maillage important sur l'ensemble du territoire et ouvre l'opportunité de travailler avec des préparatoires certifiés norme ISO 9001, agréés par les ARS pour la réalisation de préparations pédiatriques. Il n'existe pas de données officielles sur le pourcentage de préparations pédiatriques réalisées par ce réseau. Le volume de production précisé en point 2 devrait permettre de couvrir les besoins immédiats. Cependant, il est probable que ces besoins soient non équilibrés d'une région à une autre en fonction de l'évolution des épidémies. Nous devons donc rester en alerte sur les besoins afin d'ajuster si besoin les volumes par territoire.

2/ Les recommandations sur la durée de traitement seraient de 5 jours. Quelles sont les capacités de production et le nombre de traitements jour qui pourraient être mise à disposition ?

Les préparatoires interrogés s'engagent dans une grande majorité à produire en moyenne 6000 gélules par jour. Ce qui représente 400 traitements par jour. Si l'on ramène ce chiffre au nombre de préparatoires engagés dans la démarche (14 à aujourd'hui) nous pourrions développer une capacité de 5600 traitements (de 5 jours) par jour. Nous sommes donc en capacité d'assumer la production de 28000 traitements par semaine ce qui représente 112000 traitements par mois.

Nous devons cependant être prudent face à la période d'épidémie de grippe / COVID croissante ainsi que les vacances de Noël qui pourraient perturber profondément cette tendance et la disponibilité des matières premières, contenant etc.

Point consommation et prescriptions

Au regard des consommations mensuelles de suspensions buvables communiquées, 125mg suspension buvable : 43 300 flacons (donc équivalant au nombre de traitement) et 250 mg : 342 000 flacons, nous retenons que **90% des traitements concernent le dosage à 250mg.**

Après analyse des prescriptions dans nos officines, il semblerait que les posologies utilisées soient assez variables. Cela peut être 2 doses sur 6 jours (12 gélules). **Cependant, dans 80% des cas la posologie dépasse l'utilisation d'un seul flacon.** Ceci est en accord avec les recommandations de traitement par type de pathologie. En effet, nous observons de nombreux traitements sur une semaine ou 8 jours à 2 ou 3 prises. Ceci voudrait dire que la consommation objective tournerait plus autour de 250 000 traitements.

Dans nos calculs, nous sommes partis d'un traitement de 3 prises sur 5 jours. Cette variable a son importance sur le volume de traitement que nous pourrions honorer. Nous pourrions affiner cette analyse en fonction des typologies de prescriptions mais cette variable semble difficile à objectiver. **Seule la CNAM pourrait sortir des statistiques par patient avec le nombre de flacons délivrés par patient.**

A noter qu'une préparation magistrale est un schéma sur mesure qui limite les pertes au regard des conditionnements classiques qui répondent à de multiples options thérapeutiques.

Point production

Dans la phase 1 « Palier rapidement au premier niveau de rupture d'urgence thérapeutique infectieuse » **les PEF et el SN2P peuvent s'engager à réaliser 103 000 gélules / jour dès réception des cp 1g. La consommation moyenne pour une production de 6 000 gélules serait de 108 boîtes de 14 cp de 1g dispersibles par jour et par officine.**

Le volume total de production sur lequel nous nous engageons sera assuré par les adhérents PEF et SN2P listés dans le fichier en annexe.

Cela représenterait approximativement 135 000 traitements mensuels de 15 gélules.

Point approvisionnement et phase II

Suite aux recherches des membres de l'équipe, nous avons au moins une piste sérieuse avec un **fournisseur européen qui pourrait nous livrer d'ici 3 à 4 semaines la matière première d'amoxicilline trihydraté**. Nous pourrions ensuite retravailler nos capacités et revenir avec une proposition de production ajustée en fonction des contraintes et spécificités de cette MPUP.

A partir des données de la littérature, on retrouve notamment celles de *Merienne C et al.* (HCL) qui ont montré une stabilité de plus de 12 mois des gélules de 5 mg d'amoxicilline à 5 mg conditionnées en flacon PEHD sans dessiccant (8) ou celles de *Synaridou M et al.* avec 1 an de stabilité des comprimés de 250mg (9). Ces données de stabilité bien qu'encourageantes ne sont bien sûr valables uniquement sur ces formulations, conditionnement inclus, et ne peuvent être appliquées sur les formulations envisagées de 125 et 250mg.

Références bibliographiques :

1. EMA. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668) EMA/CHMP/302620/2017/FR Rev. 1 [Internet]. 2017 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf
2. ANSM. RCP - AMOXICILLINE BGR 1 g, comprimé dispersible [Internet]. 2022 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66511789&typedoc=R&ref=R0386166.htm>
3. ANSM. RCP - AMOXICILLINE EVOLUGEN 1 g, comprimé dispersible [Internet]. 2018 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68607010&typedoc=R&ref=R0317179.htm>
4. ANSM. RCP - AMOXICILLINE TEVA SANTE 1 g, comprimé dispersible [Internet]. 2019 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66748343&typedoc=R&ref=R0342653.htm>
5. ANSM. RCP - AMOXICILLINE SANDOZ 1 g, comprimé dispersible [Internet]. 2021 [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64672103&typedoc=R&ref=R0377747.htm>

6. ANSM. RCP - AMOXICILLINE VIATRIS 1 g, comprimé dispersible [Internet]. 2022 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67406937&typedoc=R&ref=R0392297.htm>
7. JORF. Décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques [Internet]. 2012 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000026557838/2020-10-27/>
8. Merienne C, Marchand C, Filali S, Salmon D, Pivot C, Pirot F. Measurement, analysis and prediction of amoxicillin oral dose stability from integrated molecular description approach and accelerated predictive stability (APS). *Pharm Technol Hosp Pharm* 2020; 5(1): 20200009
9. Synaridou MS, Monou PK, Zacharis CK, Fatouros DG, Panderi I, Markopoulou CK. Amoxicillin chewable tablets intended for pediatric use: formulation development, stability evaluation and taste assessment. *Pharm Dev Technol*. 2021;26(9):978-88.

ANNEXES :

Tableau S1 : Composition excipiendaire des spécialités à base d'amoxicilline sous forme de comprimés dispersibles dosés à 1g

Spécialités	Diluant(s)	Edulcorant(s)	Arôme(s)	Hygrométrie et désintégrant	Lubrifiant	Liant	Excipient à effets notoires
AMOXICILLINE ALMUS 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline	aspartame (E951)	arôme fraise	crospovidone	stéarate de magnésium		aspartame (E951) et maltodextrine (source de glucose) contenue dans l'arôme fraise
AMOXICILLINE ARROW 1 g, comprimé pelliculé dispersible	Cellulose microcristalline, mannitol	aspartame (E951), mannitol	Arôme Pêche/abricot*, arôme orange**	croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre	stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc		aspartam (E951) (source de phénylalanine), sorbitol (contenu dans l'arôme).
AMOXICILLINE ARROW LAB 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline, mannitol	aspartame (E951), mannitol	Arôme Pêche/abricot*, arôme orange**	croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre	stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc		aspartam (E951) (source de phénylalanine), sorbitol (contenu dans l'arôme).
AMOXICILLINE BGR 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline	Saccharine	vanilline, arôme mandarine, arôme citron	crospovidone	stéarate de magnésium		maltodextrine (source de glucose) contenu dans les arômes
AMOXICILLINE CRISTERS 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline	aspartame (E951)	arôme fraise	crospovidone	stéarate de magnésium		20 mg d'aspartam (E951) (source de phénylalanine)
AMOXICILLINE EG 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline	aspartame (E951)	arôme fraise	crospovidone	stéarate de magnésium		20 mg d'aspartam (E 951) (source de phénylalanine) et de la maltodextrine (source de glucose).
AMOXICILLINE EVOLUGEN 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline	Saccharine	vanilline, arôme mandarine, arôme citron	crospovidone	stéarate de magnésium		
AMOXICILLINE KRKA 1 g, comprimé dispersible sécable		aspartame (E951)	Arôme cerise sauvage	crospovidone	stéarate de magnésium		30 mg d'aspartam (E951)
AMOXICILLINE SANDOZ 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline	aspartame (E951), mannitol	Arôme pêche-abricot, arôme orange	croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre	stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc	maltodextrine, amidon de pois	5,2 mg d'aspartam (E951), jusqu'à 0,60 mg d'alcool benzylique, jusqu'à 0,29 mg de benzoate de benzyle, 0,064 mg de sorbitol (E420), et 48 ng de dioxyde de soufre (E220).

AMOXICILLINE SUN 1 g, comprimé dispersible		aspartame (E951)	Arôme menthe	crospovidone	stéarate de magnésium		aspartam (E951) (source de phénylalanine)
AMOXICILLINE TEVA SANTE 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline, lactose	saccharine sodique, cyclamate de sodium	arôme citron*, arôme fraise**	crospovidone, silice colloïdale	stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre		lactose, sodium
AMOXICILLINE VIATRIS 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline	aspartame (E951)	arôme fraise	crospovidone	stéarate de magnésium		aspartam (E951) (20 mg), maltodextrine (source de glucose), alcool benzylique (3 µg)
AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 1 g, comprimé dispersible		aspartame (E951)	Arôme menthe	crospovidone	stéarate de magnésium		20 mg d'aspartam (E951)
AMOXICILLINE ZYDUS 1 g, comprimé dispersible	Cellulose microcristalline	aspartame (E951)	arôme fraise	crospovidone	stéarate de magnésium		20 mg d'aspartam (E951)
CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible		aspartame (E951)	Arôme menthe	crospovidone	stéarate de magnésium		20 mg d'aspartam (E951)

Tableau S2: Composition excipiendaire des spécialités à base d'amoxicilline sous forme de gélules dosées à 500 mg

Spécialités	Diluant(s)	Hygrométrie et désintégrant	Lubrifiant	Agent mouillant	Excipient à effets notoires
AMOXICILLINE ALMUS 500 mg, gélule			stéarate de magnésium		
AMOXICILLINE ARROW 500 mg, gélule			stéarate de magnésium		
AMOXICILLINE ARROW LAB 500 mg, gélule	Cellulose microcristalline		stéarate de magnésium		azorubine (E122) (0,300 mg/enveloppe de la gélule)
AMOXICILLINE BIOGARAN 500 mg, gélule			stéarate de magnésium		
AMOXICILLINE CRISTERS 500 mg, gélule			stéarate de magnésium, talc		laque aluminique de rouge allura AC (E129), jaune de quinoléine (E104) de l'enveloppe de la gélule
AMOXICILLINE EG LABO 500 mg, gélule			stéarate de magnésium, talc		laque aluminique de rouge allura AC (E129), jaune de quinoléine (E104)
AMOXICILLINE SANDOZ 500 mg, gélule			stéarate de magnésium		
AMOXICILLINE SUN 500 mg, gélule	Cellulose microcristalline	croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre	stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre	Laurilsulfate de sodium	
AMOXICILLINE TEVA 500 mg, gélule			stéarate de magnésium		
AMOXICILLINE VIATRIS 500 mg, gélule			stéarate de magnésium		
AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 500 mg, gélule			stéarate de magnésium		
AMOXICILLINE ZYDUS 500 mg, gélule			stéarate de magnésium, talc		0,4 mg de Rouge Allura (E129).

Tableau S3 : Composition en excipients à effets notoire des spécialités à base d'amoxicilline sous forme de suspension buvable

Spécialités	Excipient à effets notoires
AMOXICILLINE ARROW 125 mg/5 ml, 250mg/5mL et 500mg/5mL poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 8,5 mg d'aspartam (E951) 6,26 mg de benzoate de sodium
AMOXICILLINE BIOGARAN 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 16 mg d'aspartam (E951) 6,5 mg de sodium 8,5 mg de benzoate de sodium de la maltodextrine (glucose).
AMOXICILLINE BIOGARAN 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 16 mg d'aspartam (E951) 7,0 mg de sodium 8,5 mg de benzoate de sodium de la maltodextrine (glucose).
AMOXICILLINE BIOGARAN 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 16 mg d'aspartam (E951) 7,9 mg de sodium 8,5 mg de benzoate de sodium de la maltodextrine (glucose).
AMOXICILLINE EG LABO 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable	Aucun
AMOXICILLINE EG LABO 250 mg/5 mL et 500mg/5mL poudre pour suspension buvable	maltodextrine (glucose).
AMOXICILLINE SANDOZ 125 mg/5 ml, 250 mg/5mL et 500mg/5mL poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 8,5 mg aspartam 7,1 mg benzoate de sodium, 3 mg alcool benzylique De la maltodextrine (source de glucose) et du sorbitol

AMOXICILLINE TEVA SANTE 125 mg/5 ml, 250 mg/5mL poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 8,5 mg aspartam 7,1 mg benzoate de sodium, 0,15 mg sorbitol 0,56 mg alcool benzylique
AMOXICILLINE VIATRIS 125 mg/5 ml, 250 mg/5mL et 500mg/5mL poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 8,5 mg aspartam 7,1 mg benzoate de sodium, 0,15 mg sorbitol <20 mg alcool benzylique De la maltodextrine
AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 125 mg/5 ml, 250 mg/5mL et 500mg/5mL poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 16 mg d'aspartam (E951) 8,5 mg de benzoate de sodium de la maltodextrine (glucose).
AMOXICILLINE ZYDUS 125 mg/5 ml, 250 mg/5mL et 500mg/5mL poudre pour suspension buvable	Chaque dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient : 8,5 mg d'aspartam 6,26 mg de sodium par dose de 5 ml (1,3 mg par ml). 7,1 mg de benzoate de sodium par dose de 5 ml (1,7 mg par ml). de la maltodextrine (glucose).