

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rNOVO-CLAVAMOXIN 125

Pr^rNOVO-CLAVAMOXIN 250

(amoxicilline et clavulanate de potassium)

Poudre pour suspension orale

USP

Pr^rNOVO-CLAVAMOXIN 875

(amoxicilline et clavulanate de potassium)

Comprimés

USP

Antibiotique et inhibiteur des β -lactamases

Novopharm Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario) M1B 2K9
Canada

Date de révision :
3 octobre 2012

N° de contrôle de la présentation : 154964

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rNOVO-CLAVAMOXIN 125
Pr^rNOVO-CLAVAMOXIN 250
(amoxicilline et clavulanate de potassium)
Poudre pour suspension orale
USP

Pr^rNOVO-CLAVAMOXIN 875
(amoxicilline et clavulanate de potassium)
Comprimés
USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique et inhibiteur des β -lactamases

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'amoxicilline exerce une action bactéricide envers les microorganismes sensibles durant la phase de multiplication active en inhibant la biosynthèse des mucopeptides de leur paroi cellulaire. L'acide clavulanique inhibe certaines β -lactamases spécifiques de certaines bactéries, permettant ainsi à l'amoxicilline d'inhiber les microorganismes producteurs de β -lactamases sensibles à l'acide clavulanique, lesquels lui résisteraient autrement (ou qui résistent à l'ampicilline).

Une étude bilatérale a comparé la biodisponibilité de deux préparations d'amoxicilline/acide clavulanique administrés en doses uniques : NOVO-CLAVAMOXIN 125 (amoxicilline 125 mg et acide clavulanique 31,25 mg/5 mL) et CLAVULIN[®]-125F. Les tableaux ci-dessous comparent les paramètres pharmacocinétiques de ces deux préparations.

Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Novo-Clavamoxin 125 20 mL	Clavulin [®] -125F** 20 mL	
ASC _t (mcg•h/mL)	18,70 18,97 (16)	19,98 20,34 (17)	94
ASC _i (mcg•h/mL)	19,55 19,83 (16)	20,88 21,23 (16)	94
C _{max} (mcg/mL)	7,60 7,78 (21)	7,70 7,99 (25)	99
t _{max} [*] (h)	1,40 (0,41)	1,19 (0,32)	—
t _{1/2} [*] (h)	1,13 (0,16)	1,12 (0,13)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

** Clavulin[®] est fabriqué par SmithKline Beecham Pharma Inc., Oakville (Ontario) Canada.

Paramètres pharmacocinétiques de l'acide clavulanique

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Novo-Clavamoxin 125 20 mL	Clavulin [®] -125F** 20 mL	
ASC _t (mcg•h/mL)	5,31 5,61 (35)	5,02 5,28 (33)	106
ASC _i (mcg•h/mL)	5,89 6,23 (36)	5,58 5,87 (34)	106
C _{max} (mcg/mL)	2,78 2,89 (27)	2,90 3,02 (28)	96
t _{max} * (h)	0,92 (0,15)	0,93 (0,13)	—
t _{1/2} * (h)	1,19 (0,72)	1,00 (0,38)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

** Clavulin[®] est fabriqué par SmithKline Beecham Pharma Inc., Oakville (Ontario) Canada.

Une étude bilatérale a comparé la biodisponibilité de deux préparations d'amoxicilline/acide clavulanique administrés en doses uniques : NOVO-CLAVAMOXIN 250 (amoxicilline 250 mg et acide clavulanique 62,5 mg/5 mL) et CLAVULIN[®]-250F. Les tableaux ci-dessous comparent les paramètres pharmacocinétiques de ces deux préparations.

Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Novo-Clavamoxin 250 10 mL	Clavulin [®] -250F** 10 mL	
ASC _t (mcg•h/mL)	20,05 20,29 (16)	19,62 19,85 (15)	102
ASC _i (mcg•h/mL)	20,76 21,01 (15)	20,37 20,60 (15)	102
C _{max} (mcg/mL)	8,77 8,98 (23)	8,46 8,67 (23)	104
t _{max} * (h)	1,21 (0,25)	1,23 (0,30)	---
t _{1/2} * (h)	1,21 (0,24)	1,28 (0,40)	---

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

** Clavulin[®] est fabriqué par SmithKline Beecham Pharma Inc., Oakville (Ontario) Canada.

Paramètres pharmacocinétiques de l'acide clavulanique

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Novo-Clavamoxin 250 10 mL
	Novo-Clavamoxin 250 10 mL	Clavulin [®] -250F** 10 mL	
ASC _t (mcg•h/mL)	4,97 5,26 (32)	4,98 5,22 (30)	100
ASC _i (mcg•h/mL)	5,51 5,79 (31)	5,57 5,83 (30)	99

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		
	C _{max} (mcg/mL)	2,87 3,00 (30)	
t _{max} * (h)	0,94 (0,21)	0,98 (0,29)	—
t _{1/2} * (h)	0,93 (0,20)	1,07 (0,45)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

** Clavulin[®] est fabriqué par SmithKline Beecham Pharma Inc., Oakville (Ontario) Canada.

Une étude bilatérale a comparé la biodisponibilité de deux types de comprimés d'amoxicilline/acide clavulanique administrés en doses uniques : NOVO-CLAVAMOXIN 875 (amoxicilline 875 mg et acide clavulanique 125 mg) et CLAVULIN[®]-875. Les tableaux ci-dessous comparent les paramètres pharmacocinétiques de ces deux préparations.

Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Novo-Clavamoxin 875 1 comprimé	CLAVULIN [®] -875** 1 comprimé	
ASC _t (mcg•h/mL)	31 885 32 523 (19,2 %)	31 201 31 949 (21,0 %)	102
ASC _i (mcg•h/mL)	32475 33 117 (19,1 %)	31769 32 513 (20,8 %)	102
C _{max} (mcg/mL)	9855 10 205,4 (27,0 %)	9940 10 506,5 (32,8 %)	99
t _{max} * (h)	2,215 (46,3 %)	2,078 (46,4 %)	-
t _{1/2} * (h)	1,266 (23,4 %)	1,200 (16,0 %)	-

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

** Clavulin[®] est fabriqué par SmithKline Beecham Pharma Inc., Oakville (Ontario) Canada.

Paramètres pharmacocinétiques de l'acide clavulanique

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Novo-Clavamoxin 875 1 comprimé	CLAVULIN [®] -875** 1 comprimé	
ASC _t (mcg•h/mL)	4220,8 4804,4 (45,8 %)	4387,3 4941,5 (42,1 %)	96
ASC _i (mcg•h/mL)	4337,6 4921,0 (44,9 %)	4517,7 5054,0 (41,4 %)	96
C _{max} (mcg/mL)	2002,1 2324,5 (47,4 %)	2068,1 2329,2 (41,8 %)	97
t _{max} * (h)	1,341 (36,3 %)	1,232 (35,1 %)	-
t _{1/2} (h)	1,096 (15,9 %)	1,085 (17,2 %)	-

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

** Clavulin[®] est fabriqué par SmithKline Beecham Pharma Inc., Oakville (Ontario) Canada.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

NOVO-CLAVAMOXIN (amoxicilline/acide clavulanique) est indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsque celles-ci sont causées par des souches productrices de β -lactamase sensibles à cet agent :

- Sinusite causée par des souches de *H. influenzae* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* productrices de β -lactamase.
- Otite moyenne causée par des souches de *H. influenzae* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* productrices de β -lactamase.
- Infections des voies respiratoires inférieures causées par des souches de *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* productrices de β -lactamase.
- Infections de la peau et des tissus mous causées par des souches de *S. aureus* productrices de β -lactamase.
- Infections des voies urinaires causées par des souches de *E. coli* productrices de β -lactamase.

Bien que NOVO-CLAVAMOXIN ne soit indiqué que pour les infections figurant ci-dessus, les infections causées par des microorganismes sensibles à l'ampicilline (amoxicilline) peuvent également être traitées par NOVO-CLAVAMOXIN, étant donné que ce produit contient de l'amoxicilline. Qui plus est, aucun autre antibiotique ne devrait être nécessaire pour le traitement des infections mixtes causées par des microorganismes sensibles à l'ampicilline (amoxicilline) ou par des microorganismes producteurs de β -lactamase sensibles à NOVO-CLAVAMOXIN.

Étant donné que la sensibilité à l'association amoxicilline-clavulanate varie en fonction de la géographie et du temps, NOVO-CLAVAMOXIN (amoxicilline/acide clavulanique) doit être utilisé conformément aux lignes directrices officielles locales concernant la prescription d'antibiotiques ainsi qu'aux données sur la sensibilité locale. Avant d'employer NOVO-CLAVAMOXIN, il convient d'identifier le microorganisme pathogène et d'en déterminer la sensibilité au moyen de prélèvements et de tests appropriés. Cependant, si l'on a des raisons de croire que l'infection peut être due à l'un ou l'autre des microorganismes producteurs de β -lactamase indiqués ci-dessus, on pourra commencer le traitement sans attendre les résultats des tests bactériologiques et des épreuves de sensibilité. Une fois les résultats connus, le traitement pourra être ajusté au besoin.

CONTRE-INDICATIONS

NOVO-CLAVAMOXIN (amoxicilline/acide clavulanique) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ou aux céphalosporines, c.-à-d. aux agents qui possèdent un cycle β -lactame, ou encore à tout ingrédient contenu dans la préparation

ou à tout constituant du contenant. Pour une liste complète, voir Composition et Présentation des formes posologiques.

NOVO-CLAVAMOXIN est contre-indiqué en cas de mononucléose infectieuse présumée ou confirmée.

NOVO-CLAVAMOXIN est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de jaunisse ou de dysfonction hépatique associées à NOVO-CLAVAMOXIN.

MISES EN GARDE

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients ayant reçu des pénicillines, y compris l'association amoxicilline/acide clavulanique. Bien que ce type de réactions soit plus fréquent avec l'administration parentérale, des cas ont été observés à la suite de l'administration par voie orale. Les personnes qui ont des antécédents de nombreux allergènes sont davantage susceptibles de connaître de telles réactions. En outre, certains comptes rendus font état de graves réactions à la pénicilline chez des personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux céphalosporines. On doit par conséquent vérifier scrupuleusement si le patient présente des antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes avant de commencer un traitement par NOVO-CLAVAMOXIN (amoxicilline/acide clavulanique).

En cas de réaction allergique, interrompre l'administration de NOVO-CLAVAMOXIN et administrer un traitement approprié. Toute réaction anaphylactoïde grave nécessite un traitement d'urgence par l'épinéphrine. Oxygène, stéroïdes intraveineux et dégagement des voies respiratoires (comprenant l'intubation) peuvent être indiqués au besoin.

Des cas de prolongation anormale du temps de Quick (hausse du rapport normalisé international [RNI]) ont été signalés chez des patients ayant reçu l'association amoxicilline/acide clavulanique et des anticoagulants oraux en concomitance. Une surveillance appropriée doit être assurée lorsque des anticoagulants sont prescrits en concomitance. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'anticoagulants oraux afin de maintenir l'effet anticoagulant au niveau désiré.

Même si la toxicité hépatique associée à l'emploi de la préparation amoxicilline/acide clavulanique est généralement réversible, NOVO-CLAVAMOXIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique manifeste, car des décès ont été signalés dans de rares cas (moins de 1 cas cependant, pour un total estimé de 4 millions de prescriptions à travers le monde). En règle générale, ces décès étaient associés à une maladie sous-jacente grave ou à l'emploi concomitant d'autres médicaments (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Fonction hépatique**).

De très rares cas de cristallurie ont été observés chez certains patients ayant un faible débit urinaire, principalement par suite de l'administration parentérale. Afin de réduire le risque de cristallurie, on recommande de maintenir un apport liquidien et un débit urinaire adéquats lors de l'administration de doses élevées d'amoxicilline (voir **SURDOSAGE**).

PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement prolongé par NOVO-CLAVAMOXIN (amoxicilline/acide clavulanique) doit s'accompagner d'évaluations périodiques des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

Le risque de surinfection mycotique ou bactérienne lors d'un traitement par NOVO-CLAVAMOXIN doit toujours être envisagé, auquel cas (généralement dû à *Ærobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), l'administration de NOVO-CLAVAMOXIN doit céder la place à un traitement plus approprié.

L'apparition d'une éruption morbilliforme consécutive à l'emploi d'ampicilline chez les patients souffrant de mononucléose infectieuse est bien documentée¹. Comme cette réaction a également été observée chez des patients ayant reçu de l'amoxicilline², il ne serait donc pas surprenant que semblable réaction se produise avec NOVO-CLAVAMOXIN.

L'utilisation prolongée peut également donner quelquefois lieu à la prolifération de microorganismes non sensibles.

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec plusieurs antibactériens, dont l'association amoxicilline/acide clavulanique. La gravité des MACD peut aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui ont de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un antibactérien, peu importe lequel. Des cas de MACD ont été signalés qui sont survenus plus de deux mois après l'administration de l'antibiothérapie. L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles peuvent contribuer à l'apparition d'une MACD. Les MACD peuvent résister au traitement antimicrobien et causer une morbidité et une mortalité importantes. Des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises en cas de MACD présumée ou confirmée. Dans les cas bénins, il suffit généralement de cesser l'administration des agents non dirigés contre *Clostridium difficile* pour régler le problème. Par contre, dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, l'apport complémentaire de protéines et l'utilisation d'un antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une chirurgie peut être nécessaire dans certains cas graves, l'opportunité d'une telle intervention doit être évaluée si l'état clinique du patient l'exige. Voir (**EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction rénale

L'association amoxicilline/acide clavulanique est excrétée principalement par le rein. On ne dispose malheureusement pas de données suffisantes pour recommander une posologie spécifique en présence de dysfonction rénale, mais quoi qu'il en soit, une réduction de la dose ou une augmentation de l'intervalle entre les doses doit être effectuée proportionnellement au degré d'insuffisance.

Grossesse

Une étude unique menée auprès de femmes ayant connu une rupture prématurée des membranes fœtales (avant terme) rapporte que l'administration prophylactique d'amoxicilline/acide clavulanique peut augmenter le risque d'entérocologie nécrosante du nouveau-né. On doit donc s'abstenir d'utiliser cette association durant la grossesse, à moins que le médecin ne la considère comme essentielle.

Allaitement

Bien qu'on ignore si tel est le cas de l'acide clavulanique, les pénicillines, elles (ampicilline comprise), se retrouvent dans le lait maternel. Il faut donc suivre de près les mères qui prennent NOVO-CLAVAMOXIN durant l'allaitement.

Interactions médicamenteuses

En perturbant la flore intestinale, l'association amoxicilline/clavulanate, tout comme les autres antibiotiques à large spectre, peut réduire la réabsorption des œstrogènes, diminuant ainsi l'efficacité des contraceptifs oraux combinés. Le probénécide — dont l'emploi concomitant n'est pas recommandé — peut prolonger la présence de l'amoxicilline dans le sang et en augmenter la concentration, mais il n'a pas d'effet sur l'acide clavulanique.

Des cas d'augmentation du temps de Quick, du RNI ou de saignement ont été signalés chez des patients sous anticoagulothérapie d'entretien à l'aide d'agents coumariniques comme l'acénocoumarol ou la warfarine, et qui ont ensuite reçu en concomitance de l'amoxicilline ou encore l'association amoxicilline/acide clavulanique. Si un traitement concomitant est nécessaire, on doit surveiller de près le temps de Quick ou le RNI au moment où débute l'antibiothérapie, ainsi que lorsqu'on y met fin.

Enfants

Étant donné que le développement de la fonction rénale n'est pas tout à fait terminé chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, l'élimination de l'amoxicilline peut en être retardée. Il convient donc d'ajuster la posologie de NOVO-CLAVAMOXIN chez les patients de moins de 12 semaines (3 mois) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires suivants ont été observés au cours de traitements par l'association amoxicilline/acide clavulanique :

Effets gastro-intestinaux

La diarrhée est très fréquente chez les adultes et fréquente chez les enfants. Nausées et vomissements ont également été signalés fréquemment chez les adultes et les enfants. Rares cas de crampes abdominales, flatulence, constipation, anorexie, douleurs coliques, hyperacidité gastrique, candidose intestinale, colite associée aux antibiotiques (y compris la colite pseudomembraneuse et la colite hémorragique). De fréquents cas de candidose cutanéomuqueuse ont été signalés. Les réactions gastro-intestinales peuvent être moins prononcées si la prise a lieu au début des repas.

Un essai clinique canado-américain a comparé les effets d'un traitement de l'otite moyenne aiguë de 10 jours par l'association amoxicilline/acide clavulanique (45/6,4 mg/kg/jour q12h) administrée 2 fois par jour avec ceux d'un traitement de même durée, mais administré 3 fois par jour (40/10 mg/kg/jour q8h) chez 575 patients de 2 mois à 12 ans. La fréquence de diarrhées était significativement plus basse chez les patients ayant reçu le schéma *bid* que chez ceux ayant reçu le schéma *tid* (9,6 % c. 26,7 % ; $p < 0,001$). Les diarrhées ont été à l'origine de beaucoup moins d'interruptions du traitement chez les sujets ayant reçu l'association deux fois par jour que chez ceux l'ayant reçue trois fois par jour (2,8 % c. 7,6 % ; $p = 0,009$). Le nombre de cas d'érythème fessier du nourrisson associé/possiblement associé (*sic*) était également plus faible chez les patients ayant reçu le schéma *bid* que chez les sujets ayant reçu le traitement trois fois par jour (3,1 % c. 6,6 % ; $p = 0,054$).

Les données de deux études pivots menées chez 1191 patients traités soit en raison d'infection des voies respiratoires inférieures soit en raison d'infection compliquée des voies urinaires ont comparé les effets indésirables d'un traitement biquotidien (comprimés d'amoxicilline / acide clavulanique à 875 mg q12h) à ceux d'un traitement triquotidien (comprimés d'amoxicilline / acide clavulanique à 500 mg q8h).

Survenu à peu près aussi souvent dans l'un et l'autres groupes (amoxicilline / acide clavulanique à 875 mg q12h : 14,9 % et amoxicilline / acide clavulanique à 500 mg q8h : 14,3 %), l'effet indésirable signalé le plus souvent a été la diarrhée. On a toutefois observé une différence statistiquement significative entre les deux groupes eu égard au taux de diarrhées modérées/graves (amoxicilline / acide clavulanique à 875 mg q12h : 3,4 % et amoxicilline / acide clavulanique à 500 mg q8h : 5,9 %).

Réactions d'hypersensibilité

Éruptions érythémateuses et macropapuleuses (*sic*), urticaire, anaphylaxie, vascularite allergique et prurit. Éruptions morbilliformes chez les patients souffrant de mononucléose. Rares cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson. Comme dans le cas d'autres bêtalactamines, d'autres réactions ont également été observées dans de rares cas, entre autres : œdème de Quincke, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et dermatite exfoliative bulleuse, pustulose exanthématique aiguë généralisée. Une néphrite interstitielle peut survenir dans de rares cas.

À noter : L'urticaire, les autres types d'éruptions cutanées et les réactions rappelant la maladie du sérum peuvent être maîtrisées par l'emploi d'antihistaminiques et, au besoin, par une corticothérapie administrée par voie générale. De telles réactions commandent l'arrêt du traitement, sauf si, de l'avis du médecin, la maladie traitée menace le pronostic vital et que seul NOVO-CLAVAMOXIN permette de lutter contre elle.

Fonction hépatique

De rares cas d'hépatite et d'ictère cholestatique transitoires ont été signalés. Ces réactions ont également été signalées avec d'autres pénicillines, ainsi qu'avec les céphalosporines. Les effets hépatiques associés à la préparation amoxicilline/acide clavulanique peuvent être graves, surviennent surtout chez les patients de sexe masculin et les personnes âgées et peuvent être associés au traitement prolongé. De tels effets n'ont été que très rarement signalés chez les enfants. En règle générale, les signes et symptômes surviennent durant le traitement ou peu après,

mais dans certains cas, ils ne se manifestent que plusieurs semaines après l'arrêt de celui-ci. Les effets hépatiques sont habituellement réversibles, mais des décès ont été signalés dans de très, très rares cas. Habituellement, ces décès étaient associés à une maladie sous-jacente grave ou à l'emploi concomitant d'autres médicaments. Une augmentation modérée de l'AST (SGOT), de la phosphatase alcaline, de la déshydrogénase lactique et/ou de l'ALT (SGPT) a été observée chez des patients ayant reçu des antibiotiques de type ampicilline. On ignore la portée de ces observations.

Sang et système lymphatique

Comme celle d'autres bêtalactamines, l'administration de pénicillines a donné lieu, dans de rares cas, aux manifestations suivantes : anémie, anémie hémolytique, thrombocytopénie, purpura thrombopénique, éosinophilie, leucopénie, lymphocytopénie, basophilie, thrombocytose légère, neutropénie et agranulocytose. Ces réactions, que l'on croit être dues à une hypersensibilité, disparaissent généralement à l'arrêt du traitement. Des cas de prolongation du temps de saignement et du temps de Quick ont également été signalés.

Effets sur le SNC

Des convulsions peuvent se produire chez les insuffisants rénaux ainsi que chez ceux qui reçoivent de fortes doses.

Troubles rénaux et troubles des voies urinaires : Très rares cas de cristallurie et de néphrite interstitielle (voir **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**).

Autres réactions

Vaginite, céphalées, dysgueusie, étourdissements, malaises, glossite, stomatite et langue noire et pileuse. On a signalé de très rares cas de coloration des dents chez les enfants et les adultes. Comme il suffit généralement de se brosser les dents pour la faire disparaître, une bonne hygiène buccale peut aider à prévenir cette coloration.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345 ;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.

Plusieurs patients victimes de surdosage sont restés asymptomatiques ou ont surtout présenté des symptômes gastro-intestinaux, incluant des douleurs stomacales et abdominales, des vomissements et de la diarrhée. Quelques patients, peu nombreux, ont souffert d'éruptions cutanées, d'hyperactivité ou de somnolence. Des cas de cristallurie, menant parfois à l'insuffisance rénale, ont été observés avec l'amoxicilline (voir **MISES EN GARDE**).

En cas de surdosage, interrompre l'administration de NOVO-CLAVAMOXIN, soulager les symptômes et, au besoin, administrer un traitement de soutien. Administrer un traitement symptomatique si le patient présente des symptômes gastro-intestinaux et un déséquilibre hydro-électrolytique manifestes. NOVO-CLAVAMOXIN peut être éliminé de la circulation par hémodialyse. Si le surdosage est très récent et qu'aucune contre-indication ne s'y oppose, on peut tenter d'éliminer le médicament de l'estomac en provoquant le vomissement ou en recourant à un autre moyen approprié. Si l'on en croit une étude prospective menée dans un centre antipoison auprès de 51 patients, aucun symptôme clinique important n'est associé à l'amoxicilline lorsque le surdosage ne dépasse pas 250 mg/kg, et nulle évacuation gastrique n'est nécessaire dans ces conditions.

Des cas d'insuffisance rénale oligurique consécutive à une néphrite interstitielle ont été observés chez un petit nombre de patients victimes d'un surdosage d'amoxicilline. Il semble que l'insuffisance rénale soit réversible à l'arrêt du traitement. La concentration sanguine d'amoxicilline et de clavulanate peut augmenter plus rapidement chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale, en raison de la diminution de la clairance de ces deux composés. Ceux-ci peuvent toutefois être éliminés de la circulation par hémodialyse⁹.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Bien que NOVO-CLAVAMOXIN puisse être pris à jeun ou non, l'absorption de l'acide clavulanique est plus grande lorsque l'administration a lieu durant les repas. Dans un cas comme dans l'autre cependant, la pharmacocinétique de l'amoxicilline est sensiblement la même. Dans les études cliniques ayant servi à en établir l'innocuité et l'efficacité, l'association amoxicilline/acide clavulanique a été administrée tantôt avec les repas, tantôt sans.

Adultes

La dose de NOVO-CLAVAMOXIN 875 dans les cas d'infections graves et d'infections des voies respiratoires inférieures est d'un comprimé toutes les 12 heures.

Enfants

Compte tenu de la teneur de NOVO-CLAVAMOXIN en amoxicilline, la posologie chez les patients de 12 semaines (3 mois) ou plus s'établit comme suit :

Infection	Gravité	Schéma posologique	
		<i>bid</i>	<i>tid</i>
Voies urinaires Peau et tissus mous	Légère à modérée	25 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 12 heures	20 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 8 heures
	Grave	45 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 12 heures	40 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 8 heures
Voies respiratoires inférieures Sinusite		45 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 12 heures	40 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 8 heures
Otite moyenne**			40 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 8 heures

* Le schéma posologique *bid* est recommandé car il est associé à des diarrhées nettement moins importantes.

** La durée du traitement étudiée et recommandée est de 10 jours.

La durée du traitement est normalement de 7 à 10 jours. En règle générale cependant, le traitement devrait être poursuivi pendant au moins 48 à 72 heures après la disparition des symptômes ou que des preuves de l'éradication bactérienne ont été obtenues. Afin de prévenir le risque de fièvre rhumatismale ou de glomérulonéphrite aiguës, on recommande que le traitement soit d'au moins 10 jours en cas d'infection à streptocoques β -hémolytiques.

Nouveau-nés et enfants de moins de 12 semaines (3 mois)

En raison du fait que le développement encore incomplet de la fonction rénale affecte l'élimination de l'amoxicilline chez ces patients, la dose de NOVO-CLAVAMOXIN recommandée, compte tenu de la teneur en amoxicilline de cette préparation, est de 30 mg/kg/jour q12h. L'élimination du clavulanate n'est pas modifiée chez ce groupe d'âges, chez qui on recommande la suspension de 125 mg/5 mL.

La posologie utilisée chez les enfants ne devrait pas dépasser la dose recommandée chez les adultes. Les enfants de plus de 38 kg doivent recevoir la posologie pour adultes.

Le tableau I ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la dose de suspension orale de NOVO-CLAVAMOXIN 125 ou de NOVO-CLAVAMOXIN 250 en fonction du poids.

Tableau I – Posologie de la suspension orale de NOVO-CLAVAMOXIN 125 et de NOVO-CLAVAMOXIN 250 chez les enfants.

Poids corporel	Schéma posologique de 20 mg/kg/jour ^a			Schéma posologique de 40 mg/kg/jour ^a		
	Dose quotidienne totale ^b	Volume (mL) de suspension orale reconstituée à administrer aux 8 heures		Dose quotidienne totale ^b	Volume (mL) de suspension orale reconstituée à administrer aux 8 heures	
(kg)	(mg)	NOVO-CLAVAMOXIN 125	NOVO-CLAVAMOXIN 250	(mg)	NOVO-CLAVAMOXIN 125	NOVO-CLAVAMOXIN 250
05	125	1,3	0,7	250	2,7	1,3

Poids corporel	Schéma posologique de 20 mg/kg/jour ^a			Schéma posologique de 40 mg/kg/jour ^a		
	Dose quotidienne totale ^b	Volume (mL) de suspension orale reconstituée à administrer aux 8 heures		Dose quotidienne totale ^b	Volume (mL) de suspension orale reconstituée à administrer aux 8 heures	
(kg)	(mg)	NOVO-CLAVAMOXIN 125	NOVO-CLAVAMOXIN 250	(mg)	NOVO-CLAVAMOXIN 125	NOVO-CLAVAMOXIN 250
07	175	1,9	0,9	350	3,7	1,9
10	250	2,7	1,3	500	5,3	2,7
12	300	3,2	1,6	600	6,4	3,2
14	350	3,7	1,9	700	7,5	3,7
16	400	4,3	2,1	800	8,5	4,3
18	450	4,8	2,4	900	9,6	4,8
20	500	5,3	2,7	1000	10,7	5,3
25	625	6,7	3,3	1250	13,1	6,7
30	750	8,0	4,0	1500	16,0	8,0
35	875	9,3	4,7	1750	18,7	9,3
38	950	10,1	5,1	1900	20,3	10,1

^a En fonction de la teneur de la suspension en amoxicilline.

^b Les posologies indiquées sont celles de l'association amoxicilline/acide clavulanique. Chacune des deux suspensions orales (NOVO-CLAVAMOXIN 125 et NOVO-CLAVAMOXIN 250) renferme ces deux ingrédients dans une proportion de 4:1.

Utiliser un compte-gouttes calibré, afin de mesurer le volume avec précision.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

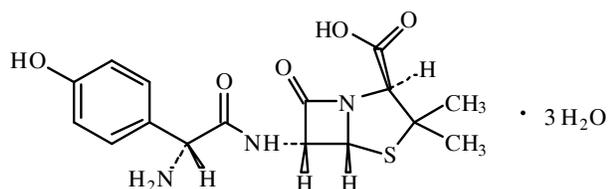
Nom de marque : NOVO-CLAVAMOXIN

Dénomination commune : Amoxicilline/clavulanate de potassium

Amoxicilline trihydratée :

Dénomination systématique : Acide [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[[amino(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique trihydraté

Formule structurale :



Formule moléculaire : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

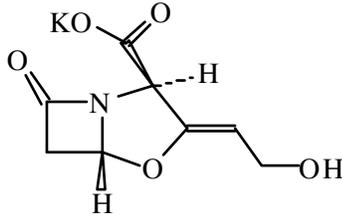
Masse moléculaire : 419,46 (forme trihydratée)

Description : L'amoxicilline trihydratée est une poudre cristalline de couleur blanche ou presque blanche légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool, mais quasi insoluble dans l'éther ou dans les huiles grasses. Elle se dissout dans les acides dilués ainsi que dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Clavulanate de potassium :

Dénomination systématique : Sel potassique de l'acide [2R-(2 α ,3Z,5 α)]-3-(2-hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique

Formule structurale :



Formule moléculaire : $C_8H_8KNO_5$

Masse moléculaire : 237,25 (sel potassique)

Description : Poudre cristalline hygroscopique de couleur blanche ou presque blanche entièrement soluble dans l'eau, mais peu soluble dans l'éthanol à 96 % et très peu dans l'acétone.

COMPOSITION

La poudre pour les suspensions orales NOVO-CLAVAMOXIN 125 et NOVO-CLAVAMOXIN 250 contient de l'amoxicilline sous forme trihydratée ainsi que de l'acide clavulanique sous forme de sel de potassium, dans un rapport de 4:1. Les suspensions contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, arômes de fraise (NOVO-CLAVAMOXIN 125) ou de cerise sauvage (NOVO-CLAVAMOXIN 250), benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose, cellulose microcristalline, citrate de sodium, dioxyde de silicium, gomme de xanthane, mannitol, saccharine et silice.

Comprimés NOVO-CLAVAMOXIN 875 : Comprimés blancs en forme de capsule contenant chacun 875 mg d'amoxicilline trihydratée et 125 mg de clavulanate de potassium (dans un rapport de 7:1) ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, macrogol, polydextrose, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine.

Reconstitution : Reconstituer la poudre pour suspension orale avec de l'eau purifiée.

Poudre pour suspension orale NOVO-CLAVAMOXIN 125 : Après reconstitution de la suspension, la concentration approximative est de 125 mg d'amoxicilline (sous forme trihydratée) et de 31,25 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium) par 5 mL.

Format du flacon

100 mL

150 mL

Volume à ajouter

86 mL

129 mL

Poudre pour suspension orale NOVO-CLAVAMOXIN 250 : Après reconstitution de la suspension, la concentration approximative est de 250 mg d'amoxicilline (sous forme trihydratée) et de 62,5 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium) par 5 mL.

Format du flacon

100 mL

150 mL

Volume à ajouter

85 mL

127,5 mL

Agiter vigoureusement et garder le flacon fermé hermétiquement.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Suspensions orales :

Conserver la poudre dans un endroit sec, à température ambiante (15 °C à 25 °C). N'utiliser que si la poudre est d'apparence blanche à jaunâtre.

Après reconstitution, les suspensions orales NOVO-CLAVAMOXIN 125 et NOVO-CLAVAMOXIN 250 doivent être conservées au réfrigérateur et être utilisées dans les 10 jours qui suivent.

Garder le flacon fermé hermétiquement en tout temps.

Comprimés :

Conserver dans un endroit sec, à température ambiante (15 °C à 30 °C).

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

NOVO-CLAVAMOXIN (amoxicilline/acide clavulanique) est offert sous forme de poudre pour suspension orale. Après reconstitution, 5 mL de suspension NOVO-CLAVAMOXIN 125 contiennent 125 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 31,25 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (dans un rapport de 4:1). De même, 5 mL de suspension reconstituée NOVO-CLAVAMOXIN 250 contiennent 250 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 62,5 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (dans un rapport de 4:1).

Offert en flacons de 100 mL et de 150 mL.

NOVO-CLAVAMOXIN (amoxicilline/acide clavulanique) se présente sous forme de comprimés entérosolubles blancs à blanc cassé ayant l'apparence de capsules sur lesquels sont gravés les inscriptions **N | N** d'un côté et **875** de l'autre. Chaque comprimé blanc en forme de capsule

contient 875 mg d'amoxicilline trihydratée ainsi que 125 mg de clavulanate de potassium (dans un rapport de 7:1).

Offerts en flacons de 20 comprimés.

MICROBIOLOGIE

Les microorganismes présentés dans la liste ci-dessous sont classés en fonction de leur sensibilité *in vitro* à l'association amoxicilline/clavulanate, déterminée essentiellement au cours des études menées entre 2001 et 2011.

Tableau III — Sensibilité *in vitro* de divers microorganismes à l'association amoxicilline/clavulanate

<p>Les microorganismes pour lesquels l'efficacité de l'association amoxicilline/clavulanate a été montrée dans les essais cliniques sont marqués de l'astérisque (*).</p> <p>Les microorganismes qui ne produisent pas de bêtalactamase sont marqués d'une croix (†). Tout isolat sensible à l'amoxicilline peut être considéré comme sensible à l'association amoxicilline/clavulanate.</p>
Microorganismes sensibles courants
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> [†] <i>Streptococcus agalactiae</i> [†] <i>Streptococcus spp. (autres que β-hémolytiques)</i> [†] <i>Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)</i> * <i>Staphylococcus saprophyticus (sensible à la méthicilline)</i> <i>Coagulase negative staphylococcus (sensible à la méthicilline)</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Hæmophilus influenzae</i> * <i>Hæmophilus parainfluenzæ</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaérobies à Gram positif</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Anaérobies à Gram négatif</u> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
Microorganismes pour lesquels la résistance acquise peut être problématique
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†]

<i>Streptococcus</i> du groupe <i>viridans</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i>
<u>Anaérobies à Gram négatif</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Bacteroides thetiotamicron</i>

Microorganismes possédant une résistance inhérente
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Serratia marcescens</i>

Épreuves de sensibilité

Critères d'interprétation des épreuves de sensibilité par la méthode des dilutions ou de diffusion sur disque

La détermination de la CMI et la méthode de diffusion sur disque sont basées sur les méthodologies du CLSI (CLSI M7-A910 et M2-A1011) et leurs résultats doivent être interprétés d'après les données du tableau IV. Les dilutions se font avec des quantités variables d'amoxicilline d'un tube à l'autre, mais toujours dans la même proportion de 2 pour 1 avec le clavulanate de potassium. Les CMI sont exprimées en termes de concentration d'amoxicilline en présence d'acide clavulanique, dans la proportion constante de 2 parties d'amoxicilline pour 1 partie d'acide clavulanique. Les épreuves sur disque emploient des disques imprégnés de 30 mcg d'amoxicilline/clavulanate de potassium (soit 20 mcg d'amoxicilline + 10 mcg de clavulanate de potassium).

Si le résultat indique que la souche est sensible (S), cela signifie qu'il y a de fortes chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Un résultat

indiquant une sensibilité « intermédiaire » (I) doit être jugé équivoque et commande la reprise de l'épreuve si le microorganisme n'est pas entièrement sensible à un autre antibiotique utilisable en clinique. L'obtention d'un tel résultat signifie que l'antibiotique peut être employé s'il est possible d'administrer de fortes doses ou encore s'il s'agit de traiter une région de l'organisme où le médicament se concentre. La catégorie « intermédiaire » constitue également une zone tampon qui empêche certains facteurs techniques mineurs non contrôlables de donner lieu à de graves erreurs d'interprétation. Si le résultat indique que la souche est résistante, cela signifie qu'il y a peu de chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Il faut alors considérer le recours à un autre traitement.

Tableau IV — Critères d'interprétation des résultats des épreuves de sensibilité à l'association amoxicilline/clavulanate de potassium

Agent pathogène	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)			Diamètre (mm) de la zone de diffusion		
	S	I	R	S	I	R
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 4/2	Sans objet (s.o.)	≥ 8/4	≥ 20	s.o.	≤ 19
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	≥ 18	14 – 17	≤ 13
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 4/2	s.o.	≥ 8/4	≥ 20	s.o.	≤ 19
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (isolats d'autre origine que la méningite)	≤ 2/1	4/2	≥ 8/4	(Appel de note 3)		

1. Les isolats de *H. influenzae* ampicillinorésistants ne produisant pas de bêta-lactamase doivent être considérés comme résistants à l'association amoxicilline/clavulanate de potassium.
2. Les staphylocoques qui sont sensibles à l'association amoxicilline/clavulanate de potassium mais qui résistent à la méthicilline ou à l'oxacilline doivent être considérés comme résistants.
3. La sensibilité de *S. pneumoniae* doit être déterminée à l'aide d'un disque imprégné de 1 mcg d'oxacilline. Les isolats pour lesquels la zone d'inhibition par l'oxacilline est ≥ 20 mm sont sensibles à l'association amoxicilline/clavulanate de potassium. Si la zone d'inhibition est ≤ 19 mm, on doit alors déterminer la CMI de l'association amoxicilline/clavulanate de potassium.

Intervalles pour le contrôle de la qualité

Les méthodes standardisées de détermination de la sensibilité des microorganismes requièrent l'utilisation de souches-tests pour contrôler les aspects techniques des procédés de laboratoire. Le tableau V présente les résultats de contrôle de la qualité que l'on devrait obtenir pour la CMI ou la zone d'inhibition sur disque selon le CLSI (CLSI M100-S2112).

Tableau V — Valeurs limites acceptables pour le contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité à l'association amoxicilline/clavulanate de potassium

Souche-test	Valeurs limites de la CMI (mcg/mL)	Valeurs limites de la zone de diffusion (diamètre en mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC® 35218 [Contrôle de la qualité pour <i>H. influenzae</i> quality] ¹	4/2 – 16/8	17 – 22
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	2/1 – 8/4	18 – 24
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	2/1 – 16/8	15 – 23
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.12/0.06 – 0.5/0.25	s.o.

<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	s.o.	28 – 36
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.03/0.015 – 0.12/0.06	s.o

® ATCC est une marque de commerce de l'American Type Culture Collection.

1. Avec l'emploi du milieu de culture HTM (*Hæmophilus* Test Medium).

PHARMACOLOGIE

L'absorption de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique ne diffère pas sensiblement selon que ces composés sont administrés séparément ou sous forme d'association.

Les figures 1 et 2 présentent les profils de concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique obtenus par suite de l'administration d'une dose orale unique sous forme de comprimé à 250 mg (association de 250 mg d'amoxicilline et de 125 mg d'acide clavulanique ; préparation dans un rapport de 2:1) et d'une dose orale unique sous forme de comprimé à 500 mg (association de 500 mg d'amoxicilline et de 125 mg d'acide clavulanique ; préparation dans un rapport de 4:1).

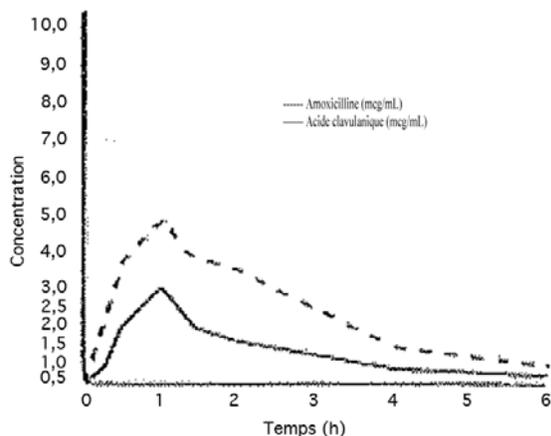


Figure 1. Concentration sérique moyenne d'amoxicilline et d'acide clavulanique après administration d'un comprimé à 250 mg de l'association amoxicilline/acide clavulanique.

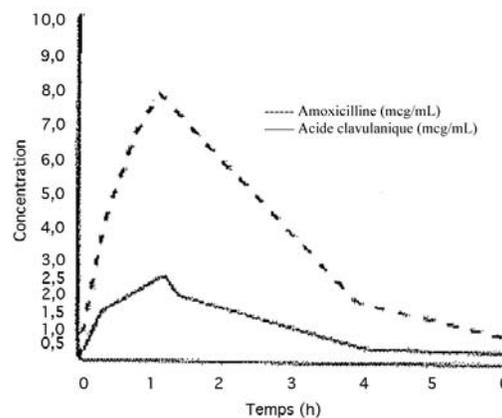


Figure 2. Concentration sérique moyenne d'amoxicilline et d'acide clavulanique après administration d'un comprimé à 500 mg de l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Les tableaux VI et VII présentent certains paramètres pharmacocinétiques ainsi que des données d'excrétion urinaire relatifs à ces deux préparations.

Tableau VI — Paramètres pharmacocinétiques

Paramètre*	Comprimé à 250 mg (amoxicilline/acide clavulanique)		Comprimé à 500 mg (amoxicilline/acide clavulanique)	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
C_{max} (mcg/mL)	4,45 ± 0,91	2,27 ± 0,76	7,66 ± 1,65	2,33 ± 0,73
t_{max}	1,39 ± 40,65	1,08 ± 0,32	1,35 ± 0,31	1,22 ± 0,40
ASC (mcg•h/mL)	11,39 ± 1,60	4,73 ± 1,67	20,15 ± 3,31	5,24 ± 1,63

- * C_{max} – Concentration sérique maximale \pm ÉT
 t_{max} – Temps nécessaire à l'atteinte de la C_{max} , \pm ÉT
ASC – Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps \pm ÉT

Tableau VII — Excrétion urinaire de l'amoxicilline (mg) et de l'acide clavulanique (mg)

Période de prélèvement (h)	Comprimés à 250 mg (amoxicilline/acide clavulanique)		Comprimés à 500 mg (amoxicilline/acide clavulanique)	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
0 – 2	77,72 \pm 44,69	19,71 \pm 15,00	228,84 \pm 141,87	18,07 \pm 8,47
2 – 4	65,00 \pm 40,65	11,22 \pm 7,77	131,41 \pm 63,93	11,76 \pm 5,99
4 – 6	15,80 \pm 11,82	2,24 \pm 1,40	40,17 \pm 22,81	4,19 \pm 3,75
Excrétion totale	158,72 \pm 54,48	33,18 \pm 16,61	391,30 \pm 194,01	33,27 \pm 13,68

N.B. Excrétion en termes de médicament actif.

On a comparé le profil pharmacocinétique sur 24 heures de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique observé après l'administration de l'association amoxicilline/acide clavulanique selon quatre schémas (comprimés à 875 toutes les 12 heures – comprimés à 500 mg toutes les 8 heures – comprimés à 500 mg toutes les 12 heures – comprimés à 250 mg toutes les 8 heures) avec un repas léger chez des volontaires en bonne santé. Le tableau VIII présente certains paramètres pharmacocinétiques relatifs à ces schémas.

Tableau VIII — Concentrations plasmatiques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique

Dose* et schéma posologique (Amoxicilline/acide clavulanique)	ASC _{0-24h} (mcg•h/mL) \pm ÉT		C_{max} moyenne [†] (mcg/mL) \pm ÉT	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
250/125 mg t.i.d.	26,77 \pm 4,56	12,63 \pm 3,25	3,32 \pm 1,12	1,47 \pm 0,70
500/125 mg b.i.d.	33,43 \pm 6,76	8,60 \pm 1,95	6,51 \pm 1,41	1,75 \pm 0,61
500/125 mg t.i.d.	53,35 \pm 8,87	15,72 \pm 3,86	7,19 \pm 2,26	2,40 \pm 0,83
875/125 mg b.i.d.	53,52 \pm 12,31	10,16 \pm 3,04	11,64 \pm 2,78	2,18 \pm 0,99

* Administrée au début d'un repas léger.

† Valeurs moyennes de 16 sujets normaux. Les concentrations maximales ont été atteintes environ 1,5 heure après l'administration de la dose.

L'administration t.i.d. de l'association amoxicilline/acide clavulanique sous forme de comprimés à 875 mg a produit des concentrations d'amoxicilline donnant une ASC_{0-24 h} comparable à celle observée avec l'administration t.i.d. de comprimés à 500 mg. La même observation s'applique pour ce qui est de l'administration b.i.d. des comprimés à 500 mg comparativement à l'administration t.i.d. des comprimés à 250 mg. Bien que les valeurs du t_{CMI} (moment à partir duquel la CMI de 1 mcg/mL est dépassée) étaient légèrement plus faibles dans le cas du schéma b.i.d., aucune différence n'a été observée relativement à la demi-vie ou à la C_{max} après normalisation en fonction des doses d'amoxicilline et d'acide clavulanique.

Adultes

La demi-vie de l'amoxicilline administrée seule est de 1,2 heure tandis qu'elle est de 1,3 heure lorsqu'elle est administrée en association avec l'acide clavulanique. La demi-vie de l'acide clavulanique administré seul est de 1,0 heure. La durée pendant laquelle la concentration demeure

supérieure à la CMI (de 1,0 µg/mL pour l'amoxicilline) chez les adultes est semblable à celle observée chez les enfants après administration de schémas thérapeutiques correspondants *bid* et *tid* d'amoxicilline/acide clavulanique.

L'administration concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline mais elle ne retarde pas l'élimination rénale de l'acide clavulanique.

Ni l'amoxicilline, ni l'acide clavulanique contenus dans cette association ne sont fortement liés aux protéines ; en effet, la liaison de l'acide clavulanique aux protéines sériques est d'environ 30 % et celle de l'amoxicilline, d'environ 20 %.

Enfants

Le tableau IX ci-dessous indique la concentration plasmatique d'amoxicilline et d'acide clavulanique observée après administration d'une dose orale unique de suspension contenant l'un et l'autre de ces composés dans un rapport respectif de 4:1.

Tableau IX – Concentration plasmatique moyenne d'amoxicilline et d'acide clavulanique.

N ^{bre} d'enfants	Âge moyen (ans)	Agent	Dose* (mg/kg)	Concentration plasmatique moyenne (µg/mL) au moment indiqué après l'administration (h)					
				1/3	2/3	1	2	3	4
17	3,5	amoxicilline	6,6	0,91	1,58	2,11	2,16	1,23	0,71
		acide clavulanique	1,7	0,29	0,72	0,67	0,47	0,20	0,04
17	4,1	amoxicilline	13,3	1,80	3,56	4,67	3,31	1,95	1,14
		acide clavulanique	3,3	0,42	1,12	1,45	1,02	0,52	0,25

* Une dose unique de 6,6 mg/kg d'amoxicilline plus 1,7 mg/kg d'acide clavulanique équivaut au tiers de la dose quotidienne de 25 mg/kg de suspension orale d'amoxicilline/acide clavulanique (dans un rapport de 4:1). Une dose unique de 13,3 mg/kg d'amoxicilline plus 3,3 mg/kg d'acide clavulanique équivaut au tiers de la dose quotidienne de 50 mg/kg de suspension orale d'amoxicilline/acide clavulanique (dans un rapport de 4:1).

Le tableau X ci-dessous présente quelques-uns des paramètres pharmacocinétiques observés chez ces enfants.

Tableau X – Paramètres pharmacocinétiques observés chez les enfants.

N ^{bre} d'enfants	Agent	Dose (mg/kg)	Demi-vie plasmatique (h)	ASC (mcg•h/mL)	Volume de distribution (mL/kg)	Volume de distribution (mL/min/1,73m ²)
17	amoxicillin	6.6	1.25	6.11	1950	504
	acide clavulanique	1,7	1,10	1,66	1622	478
17	amoxicilline	13,3	1,46	12,90	2172	481
	acide clavulanique	3,3	1,46	3,54	1575	435

Le profil de pharmacocinétique à l'équilibre de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique observé après administration d'une suspension orale d'amoxicilline et d'acide clavulanique à raison de 45/6,4 mg/kg/jour (rapport de 7:1) q12h a été comparé à celui observé après administration de

40/10 mg/kg/jour (rapport de 4:1) q8h chez des enfants de 1 mois à 12 ans. La cinétique d'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique observée après administration *bid* ou *tid* chez les enfant de 4 mois ou plus est comparable à celle observée chez les adultes. Chez les enfants de moins de 4 mois cependant, les demi-vies sont plus longues, en raison de la relative immaturité de leur fonction rénale.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité à court terme de l'amoxicilline trihydratée associée au clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 et de 4:1 a été déterminée chez des rats et des souris ayant reçu des doses orales ou intraveineuses. Le tableau XI présente les DL₅₀ mesurées chez ces espèces.

Tableau XI — DL₅₀ de l'association amoxicilline trihydratée/clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 et de 4:1 chez le rat et la souris.

Espèce	Voie d'administration	Sexe	Rapport	DL ₅₀ (mg/kg)**
Rat	orale	M	2:1	> 5000
		F	2:1	> 5000
Souris	orale	M	2:1	> 5000
		F	2:1	> 5000
Rat	orale	M	4:1	> 5000
		F	4:1	> 5000
	i.v.	M	4:1	1850
		F	4:1	1960
Souris	orale	M	4:1	> 5000
		F	4:1	>5000
	i.v.	M	4:1	1715 - 2450*
		F	4:1	1715 - 2450*

* Valeur estimée.

** Valeur calculée en termes d'amoxicilline et d'acide clavulanique.

Tous les animaux ont été observés pendant 14 jours. Les fèces des rats, molles au début, ont regagné en fermeté vers la fin de la période d'observation. L'état de toutes les souris s'est légèrement détérioré au début — détérioration liée à la dose et qui s'est manifestée jusqu'à 72 heures après l'administration —, mais celles-ci sont demeurées bien portantes par la suite. Les animaux ayant survécu à la dose intraveineuse ont présenté de légères convulsions ainsi qu'une démarche anormale dans les 2 ou 3 minutes suivant l'administration. Ceux qui n'ont pas survécu ont présenté des convulsions immédiatement après l'administration et sont décédés dans la minute suivante.

La DL₅₀ du clavulanate de potassium administré à des rats de 4 jours est de 1360 mg/kg, comparée à 10 000 mg/kg chez les rats adultes. Après l'administration du produit, on a souvent observé une diminution pondérale, de la diarrhée ainsi qu'une distension abdominale chez ces nouveau-nés.

Toxicité subaiguë

Rats

De l'amoxicilline trihydratée associée à du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 a été administrée par gavage en doses de 20/10, 60/30 ou 180/90 mg/kg/j pendant 4 semaines à 3 groupes de rats comprenant chacun 10 mâles et 10 femelles. Un quatrième groupe a servi de témoin. L'état clinique des animaux a été surveillé durant l'étude et les paramètres de laboratoire ont été déterminés. Des examens histopathologiques post mortem ont également été effectués. Aucun décès n'est survenu durant l'étude. À l'exception de selles légèrement molles observées dans tous les groupes traités, aucun effet secondaire clinique n'a été observé. Le gain pondéral et la consommation de nourriture étaient comparables dans les groupes traités et témoin. La consommation d'eau a augmenté (de 8 %, 16,3 %, 16,8 % et 12,2 % au cours de la 1^{re}, 2^e, 3^e et 4^e semaines respectivement) chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Chez les femelles, la consommation d'eau a, globalement, augmenté de 22 %, 11 % et 13 % dans les groupes ayant reçu la dose faible, la dose intermédiaire et la dose élevée, respectivement. Les paramètres hématologiques et la biochimie sanguine étaient comparables dans les groupes traités et témoins, et cadraient avec les limites considérées comme normales. Une augmentation statistiquement significative du débit urinaire a été notée par rapport aux animaux témoins chez les mâles ayant reçu les doses faible et élevée. Les examens macroscopiques ont révélé une augmentation de la fréquence de distension du cæcum dans tous les groupes traités, fréquence légèrement plus élevée chez les animaux ayant reçu la forte dose. Une diminution statistiquement significative de la masse relative du foie a été constatée chez les animaux des deux sexes (-9 %, -14 % et -9 % chez les mâles ayant reçu les doses élevée, intermédiaire et faible respectivement, et -12 %, -16 % et -6 % chez les femelles ayant reçu des doses équivalentes). On a également observé, par rapport au groupe témoin, une diminution statistiquement significative de 21 % de la masse relative moyenne du thymus des mâles ayant reçu la dose élevée, ainsi qu'une réduction, statistiquement significative elle aussi, de 12 % de la masse relative du cœur des femelles ayant reçu la dose intermédiaire. L'examen histologique des reins a révélé une infiltration minime de cellules inflammatoires chroniques chez un certain nombre d'animaux dans tous les groupes, infiltration associée à une distension, çà et là, des tubules rénaux ainsi qu'à des tubules caractérisés par une coloration basophile des cellules épithéliales.

Chiens

De l'amoxicilline trihydratée associée à du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 a été administrée par gavage en doses de 20/10, 60/30 ou 180/90 mg/kg/j pendant 28 jours à 3 groupes de beagles comprenant chacun 2 mâles et 2 femelles. Un quatrième groupe a servi de témoin. L'état clinique des animaux a été surveillé durant l'étude et les paramètres de laboratoire ont été déterminés. Des examens histopathologiques post mortem ont également été effectués. Aucun décès n'est survenu durant l'étude. Dès après l'administration, les chiens ayant reçu la dose élevée ont présenté des signes d'hypersialorrhée, et de graves vomissements ont été observés jusqu'à 2,5 heures après. Des vomissements ont également été observés chez les femelles ayant reçu la dose intermédiaire, mais ils étaient moins graves. Consommation d'eau et de nourriture ainsi que gain pondéral et paramètres hématologiques n'ont pas été modifiés par le traitement. Les mâles ayant reçu la dose de 60/30 mg/kg/j ont présenté une augmentation de la glycémie de 25 % le 13^e jour et de 11 % le 27^e. Une augmentation de l'azote uréique moyen (70 %), des protéines totales (5 %) et de l'albumine (10 %) sanguins a également été observée en fin d'exsanguination chez ces deux chiens. Les animaux ayant reçu la forte dose ont présenté une

diminution des taux de protéines totales (11 %) et d'albumine totale (10 %) le 27^e jour. Chez les femelles ayant reçu la dose de 180/90 mg/kg/j, les taux de protéines totales ont accusé une diminution de 4 %, et ceux d'albumine totale, de 12 % et de 10 % après exsanguination intermédiaire et terminale. Une légère réduction de l'activité de la SGOT a été observée les 13^e et 27^e jours chez tous les chiens ayant reçu le traitement. Une enzymurie prononcée ainsi qu'une protéinurie mineure ont été notées chez un des chiens mâles ayant reçu la faible dose.

L'osmolalité et l'excrétion des électrolytes ont légèrement augmenté chez tous les animaux ayant été traités. L'activité de la phosphatase alcaline urinaire des femelles ayant reçu la faible dose a légèrement augmenté, tandis que la capacité de concentration de l'urine des animaux testés a accusé une augmentation négligeable. Les examens macroscopiques post mortem n'ont mis en évidence aucune modification associée au traitement. L'examen histologique a permis d'observer une importante quantité de glandes distendues dans le côlon de deux femelles ayant reçu la dose élevée, distension associée à une inflammation chronique intéressant le côlon, et la muqueuse du duodénum dans un cas. Aucune autre modification attribuable à l'administration du composé à l'étude n'a été observée.

Toxicité chronique

Rats

De l'amoxicilline trihydratée associée à du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 a été administrée par gavage en doses de 20/10, 40/20, 100/50 ou 800/400 mg/kg/j pendant 26 semaines à 4 groupes de rats Sprague-Dawley comprenant chacun 15 mâles et 15 femelles. Un cinquième groupe a servi de témoin. Cinq mâles et cinq femelles ont été ajoutés à chacun des groupes recevant la dose élevée ainsi qu'au groupe témoin, afin de déterminer l'effet du sevrage. Ces animaux n'ont donc été sacrifiés que 4 semaines après la fin de la période de traitement. L'état clinique des animaux a été surveillé durant l'étude et les paramètres de laboratoire ont été déterminés. Des examens histopathologiques post mortem ont également été effectués.

Quatre décès ont été constatés au cours de la période de traitement, soit un mâle et deux femelles dans les groupes ayant reçu 20/10 mg/kg/j et une femelle dans le groupe ayant reçu 40/20 mg/kg/j. Aucun décès n'est survenu durant la période de sevrage. Une salivation a été notée immédiatement après l'administration du composé chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose élevée. Une diminution du gain pondéral de 21 % a été notée à partir de la 3^e semaine chez quatre mâles ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/j et de 10 % chez ceux ayant reçu la dose de 100/50 mg/kg/j. De même, une diminution du gain pondéral de 62 % a été notée à partir de la 13^e semaine chez les femelles ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/j.

Une diminution du volume urinaire a été enregistrée chez les animaux (mâles : 30 %, femelles : 54 %) ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/j. Une augmentation statistiquement significative de l'osmolalité a été notée, par comparaison avec les animaux du groupe témoin, chez les femelles ayant reçu la dose élevée.

Une augmentation de la leucocytémie totale associée à une augmentation des lymphocytes a été observée chez les mâles ayant reçu la forte dose. A également été observée dans ce groupe une diminution du temps de céphaline activé, tandis qu'une diminution du temps de Quick non associée à la dose a été notée à divers intervalles durant le traitement chez les mâles ayant reçu

les doses de 800/400, 100/50 ou 40/20 mg/kg/j, ainsi que chez tous les mâles après la 24^e semaine. À la fin de la période de sevrage, la valeur de tous les paramètres mesurés chez les animaux traités était semblable à celle observée chez les animaux témoins. Chez les mâles ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/j, les analyses de biochimie sanguine ont révélé une diminution de l'albumine sérique (5 % à 16 %) ainsi qu'une augmentation des globulines (16 % à 30 %) au cours des 12^e et 24^e semaines, le tout se traduisant forcément par une diminution du rapport A/G.

Semblable phénomène a également été observé la 24^e semaine chez les mâles ayant reçu 100/50 mg/kg/j. Les taux de globulines ainsi que le rapport A/G des femelles ayant reçu la forte dose étaient semblables à ceux observés chez les témoins. Les taux de protéines totales de ces femelles étaient cependant inférieurs à ceux du groupe témoin, une diminution des taux d'albumine sérique y étant par ailleurs associée. À la fin de la période de sevrage, la seule différence par rapport au groupe témoin consistait en une réduction des protéines sériques totales chez les femelles.

À l'examen post mortem, l'estomac de presque tous les animaux ayant reçu la forte dose présentait une ligne suturale marquée, de même que celui d'un mâle ayant reçu 100/50 mg/kg/j. Une distension du cæcum associée à la dose a été remarquée dans tous les groupes traités, mais à la fin de la période de sevrage, ces manifestations n'étaient plus apparentes. Une importante augmentation de la masse du foie (mâles : 40 %, femelles : 22 %), de la rate (femelles : 23 %) et des reins (mâles : 10 %) a été observée chez les animaux ayant reçu la forte dose. Chez les animaux ayant reçu la dose élevée, une augmentation de 30 % de la masse du foie a été constatée chez les femelles à la fin de la période de sevrage, tandis que chez les mâles, c'est la masse des reins qui a connu une hausse, celle-ci s'élevant à 26 %. Des effets microscopiques associés au traitement ont été observés chez les rats des deux sexes ayant reçu la dose élevée.

Ces effets consistaient en une hypertrophie des hépatocytes dans les régions centrolobulaire et médiane du foie, une hyperplasie de l'épithélium non glandulaire de l'estomac dans la région de la ligne suturale et une distension de la lumière du cæcum. La seule altération toujours présente après la période de sevrage était l'hypertrophie des hépatocytes chez tous les mâles ayant été préalablement traités.

Une étude à la méthodologie semblable a été entreprise, dans le cadre de laquelle seule la partie « acide clavulanique » du composé décrit ci-dessus a été administrée. De manière générale, les résultats ont été semblables à ceux qui ont été obtenus avec l'association susmentionnée.

Chiens

De l'amoxicilline trihydratée associée à du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 a été administrée par gavage en doses de 10/5, 20/10, 40/40 ou 100/50 mg/kg/j pendant 26 semaines à 4 groupes de beagles comprenant chacun 4 mâles et 4 femelles. Un cinquième groupe a servi de témoin. Trois mâles et trois femelles ont été ajoutés à chacun des groupes recevant la dose élevée ainsi qu'au groupe témoin, afin de déterminer l'effet du sevrage. Ces animaux n'ont donc été sacrifiés que 30 jours après la fin de la période de traitement. L'état clinique des animaux a été surveillé durant l'étude et les paramètres de laboratoire ont été déterminés. Des examens histopathologiques post mortem ont également été effectués.

Aucun décès n'a été constaté durant l'étude. Salivation et vomissements — comprenant parfois la présence de traînées de sang (1 mL) dans les vomissures — ont été observés chez les animaux ayant reçu la dose élevée. Quelques cas de sang occulte ont été observés dans les fèces des animaux traités et des témoins, mais c'est dans le groupe ayant reçu la plus forte dose pendant 3 mois que le nombre de cas a été le plus élevé. Une granulation anormale a été constatée dans les neutrophiles segmentés, le plus souvent chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée.

Lors de certains tests effectués en cours de traitement, les taux de glucose sérique de tous les mâles traités et ceux des femelles ayant reçu la dose faible ou la dose élevée se sont avérés être de 8 % à 29 % supérieurs à ceux du groupe témoin. Dans le même ordre d'idées, les taux de protéines totales des mâles et femelles ayant reçu la dose élevée ont accusé une diminution de 9 % à 13 % plusieurs fois durant le traitement. Dans les deux cas cependant, la variation absolue était minime, et les valeurs observées ne se sont pas écartées des valeurs dites normales pour les beagles. Ont été constatées plus souvent chez les animaux traités que chez les animaux témoins une rougeur et des pétéchies focales de la muqueuse de l'antré du pylore, la présence de zones blanches en foyer dans le foie ainsi que des stries blanches le long de la jonction cortico-médullaire du rein. Ces modifications du rein et certains des effets GI étaient toujours présents à la fin de la période de sevrage. Les examens histopathologiques ont révélé des modifications hépatiques et rénales, à savoir une diminution ou une disparition du glycogène cytoplasmique et une vacuolisation des tubules. Les modifications hépatiques et rénales notées chez les chiens sacrifiés après 6 mois de traitement n'ont pas été observées chez les chiens du groupe de régression. L'examen histologique du tractus GI a fait apparaître une congestion des capillaires et une certaine extravasation érythrocytaire dans la muqueuse superficielle du fundus et du pylore des animaux traités ainsi que des animaux témoins.

Une étude à la méthodologie semblable a été entreprise, dans le cadre de laquelle seule la partie « acide clavulanique » du composé décrit ci-dessus a été administrée. De manière générale, les résultats ont été semblables à ceux qui ont été obtenus avec l'association susmentionnée.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Fécondité et performances de reproduction générales

De l'amoxicilline trihydratée associée à du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 a été administrée par gavage en doses de 20/10, 100/50 ou 800/400 mg/kg/j à 3 groupes de rats comprenant chacun 24 mâles et 24 femelles. Un quatrième groupe a servi de témoin. Les mâles ont reçu le traitement une fois par jour pendant au moins 63 jours avant l'accouplement, puis jusqu'au sevrage des petits le 21^e jour. Les femelles ont été traitées pendant 15 jours avant l'accouplement, puis jusqu'au sevrage ou jusqu'à ce qu'une césarienne fût décidée en fin de gestation. Au 20^e jour de la gestation, 10 femelles de chaque groupe ont subi une césarienne après avoir été sacrifiées, tandis que les 14 autres ont pu accoucher normalement. Deux mâles ayant reçu la dose élevée sont décédés, l'un au cours de la 11^e semaine, l'autre durant la 15^e. L'autopsie a révélé une surcharge du contenu du cæcum chez l'un et une hémorragie pulmonaire chez l'autre. Les effets associés au traitement observés chez les mâles ayant reçu la dose élevée consistaient en une respiration sifflante et une chute des poils légèrement accrues, ainsi qu'en une diminution de 21 % du gain pondéral moyen et une légère augmentation de la quantité de selles molles émises.

Une légère augmentation de la chute des poils a été observée chez les femelles ayant reçu les doses de 100/50 et de 800/400 mg/kg/j. L'évaluation du taux de grossesse et de la durée de la gestation montre que le traitement n'a pas eu d'effet nuisible sur la fécondité et les performances de procréation générales. Le poids corporel moyen des descendants mâles et femelles des rates ayant reçu la dose de 100/50 mg/kg/j était statistiquement plus élevé que celui des descendants du groupe témoin. Bien que non significative du point de vue statistique, une diminution du nombre de fœtus viables, d'implantations et de corps jaunes par femelle a été observée, qui tendait à aller dans le même sens que la dose. Des malformations ont été observées chez deux fœtus F₁ de mères ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/j (une malformation de l'épaule chez l'un et une queue filiforme et un anus de petite taille chez l'autre). Le traitement n'a pas eu d'incidence négative sur le nombre de petits, la mortalité fœtale ainsi que le développement et le comportement des nouveau-nés. Une étude à la méthodologie semblable a été entreprise, dans le cadre de laquelle seule la partie « acide clavulanique » du composé décrit ci-dessus a été administrée. De manière générale, les résultats ont été semblables à ceux qui ont été obtenus avec l'association susmentionnée, à ceci près que 2 fœtus issus de mères ayant reçu une dose de 400 mg/kg/j présentaient une scoliose.

Tératologie

Trente rates réparties en trois groupes ont été accouplées, après quoi de l'amoxicilline trihydratée associée à du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 leur a été administrée en doses de 20/10, 100/50 ou 800/400 mg/kg/j du 6^e au 15^e jour de la gestation. Un quatrième groupe a servi de témoin. Au 20^e jour de la gestation, 20 femelles de chaque groupe ont subi une césarienne après avoir été sacrifiées, tandis que les 10 autres ont pu accoucher normalement. L'une des mères du groupe ayant reçu la dose de 100/50 mg/kg/j est décédée, mais ses organes internes étaient normaux. L'observation des mères a fait apparaître une chute des poils associée à la dose ainsi qu'une réduction (11 % à 23 %) du gain pondéral maternel moyen entre les 6^e et 20^e jours de la gestation et une diminution de la consommation de nourriture. On a observé une légère augmentation de pertes du fœtus après l'implantation dans les groupes traités, mais celle-ci n'était ni reliée à la dose, ni statistiquement significative. Le traitement n'a pas eu d'incidence négative sur le nombre de petits, la mortalité fœtale ainsi que le développement et le comportement des nouveau-nés.

La fréquence de côtes tordues était associée à la dose et trois cas de scoliose ont été observés parmi les descendants de mères ayant reçu les doses de 100/50 et de 800/400 mg/kg/j. Les autres anomalies constatées chez les descendants consistaient en des sternèbres surnuméraires (1 rejeton), de nombreuses pétéchies sur l'estomac et une sternèbre mal positionnée (1 rejeton) ainsi qu'une fente palatine accompagnée de plusieurs anomalies du squelette touchant les vertèbres, les côtes, le crâne et le sternum (1 rejeton).

Une étude à la méthodologie semblable a été entreprise, dans le cadre de laquelle seule la partie « acide clavulanique » du composé décrit ci-dessus a été administrée. De manière générale, les résultats ont été semblables à ceux qui ont été obtenus avec l'association susmentionnée, à ceci près qu'ont également été observées une réduction de l'ossification associée à la dose et une diminution statistiquement significative du poids corporel moyen des petits.

Études périnatales et postnatales

De l'amoxicilline trihydratée associée à du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 a été administrée par gavage en doses de 20/10, 100/50 ou 800/400 mg/kg/j à 3 groupes constitués de 20 rates enceintes chacun, du 15^e jour de la gestation et pendant l'allaitement jusqu'au 21^e jour du post-partum. Un quatrième groupe a servi de témoin. Aucun décès n'a été constaté chez les parents, mais une légère diminution (17 %) du poids corporel moyen a été observée entre le 15^e et le 20^e jours de la gestation ainsi qu'entre les jours 0 et 4 de l'allaitement chez les animaux ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/j. Chez les petits, 6 décès ont été observés : 5 dans le groupe ayant reçu 100/50 mg/kg/j et 1 dans le groupe ayant reçu 800/400 mg/kg/j. Une diminution statistiquement significative du nombre moyen de petits viables par portée a été observée dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Le taux de survie des rejetons dans le groupe ayant reçu 100/50 mg/kg/j a également accusé une diminution statistiquement significative aux 4^e, 8^e, 12^e et 21^e jours de l'allaitement, tandis que dans le groupe ayant reçu 800/400 mg/kg/j, il n'a accusé qu'une chute non significative du point de vue statistique. Parmi les animaux de la génération F₁ à s'être accouplés, une diminution statistiquement significative (par comparaison avec les animaux témoins) du nombre total d'implantations par mère et par corps jaune a été observée chez ceux ayant reçu 800/400 mg/kg/j. Qu'on considère les groupes de traitement ou le groupe témoin, les paramètres de la génération F₁ n'ont révélé aucune autre différence significative sur le plan biologique ni tendance associée à la dose relativement aux observations faites chez les petits, à leur comportement, leur développement, leur réponse neuropharmacologique ou leur capacité de procréation.

Une étude à la méthodologie semblable a été entreprise, dans le cadre de laquelle seule la partie « acide clavulanique » du composé décrit ci-dessus a été administrée. De manière générale, les effets observés chez les mères ont été semblables à ceux qui ont été obtenus avec l'association susmentionnée. Dans la génération F₁, des côtes rudimentaires des deux côtés ont été observées chez 1 rejeton chacun des groupes ayant reçu 50 et 400 mg/kg, tandis qu'un autre rejeton du groupe ayant reçu 400 mg/kg présentait une hydrocéphalie en sus.

RÉFÉRENCES OU BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

1. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS: Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22(5):337-62.
2. Cole M: Inhibitors of bacterial beta-lactamases. *Drugs of the Future* 1981; 6(11):697-727.
3. Leigh DA, Marriner JM, Freeth M, Bradnock K, Nisbet D: Antibacterial activity of Augmentin and treatment of tissue infections. *Excerpta Med Int Cong Ser* 1980; 222-30.
4. Mulroy R: Amoxicillin rash in infectious mononucleosis. *Brit Med J* 1973; 1(5852):554.
5. Pullen H: Infectious mononucleosis. *Brit Med J* 1973; 2(5862):350-352.
6. Rolinson GN: The history and background of Augmentin. *Proc First Symp Augmentin* 1980; 4-7.
7. Rolinson GN: The history and background of Augmentin. *Proc Eur Symp Augmentin Scheveningen* 1982; 4:5-10.
8. Slocombe B: Inhibition of beta-lactamases in *Branhamella catarrhalis* *Drugs* 1986; 31 Suppl 3:79-81.
9. Swanson-Biearman B, Dean BS, Lopez G, Krenzelok EP. The effects of penicillin and cephalosporin ingestions in children less than six years of age. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30(1):66-67.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – 8th ed.* CLSI Document M07-A9. CLSI, 940 West Valley Rd., Suite 1400, Wayne, PA 19087.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard – 10th ed.* CLSI Document M02-A10. CLSI, 940 West Valley Rd., Suite 1400, Wayne, PA 19087, 2009.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing – 21st Informational Supplement.* CSLI Document M100-S21. CLSI, 940 West Valley Rd., Suite 1400, Wayne, PA 19087, 2011.
13. A two-way crossover fasting bioavailability study of NOVO-CLAVAMOXIN 125 suspension in normal, healthy, non-smoking volunteers. Étude terminée en décembre 1998. Données en dossiers chez Novopharm Limitée.

14. A two-way crossover fasting bioavailability study of NOVO-CLAVAMOXIN 250 suspension in normal, healthy, non-smoking volunteers. Étude terminée en août 1995. Données en dossiers chez Novopharm Limitée.
15. A two-way crossover fasting bioavailability study of NOVO-CLAVAMOXIN 875 tablets in normal, healthy, non-smoking volunteers. Étude terminée en septembre 2001. Données en dossiers chez Novopharm Limitée.
16. Monographie de Clavulin[®] (amoxicilline:acide clavulanique) par GlaxoSmithKline Inc., Numéro de contrôle: 150439, datée du 3 janvier 2012.