

## **Monographie de produit**

**Pr ratio-ACLAVULANATE**  
**Pr ratio-ACLAVULANATE 125F**  
**Pr ratio-ACLAVULANATE 250F**

(amoxicilline et acide clavulanique)

Comprimés et poudre pour suspension orale

Norme du fabricant

**Antibiotique et inhibiteur de  $\beta$ -lactamases**

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

Date de révision :  
8 mai 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 173432

## Monographie de produit

### **ratio-ACLAVULANATE** **ratio-ACLAVULANATE 125F** **ratio-ACLAVULANATE 250F**

(amoxicilline et acide clavulanique)

Comprimés et poudre pour suspension orale

Norme du fabricant

### **Antibiotique et inhibiteur de $\beta$ -lactamases**

#### **ACTION**

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  $\beta$ -lactamases de certains micro-organismes et permet ainsi à l'amoxicilline d'inhiber les organismes qui lui résisteraient autrement (ou qui résistent à l'ampicilline) en produisant des  $\beta$ -lactamases sensibles à l'acide clavulanique.

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

ratio-ACLAVULANATE (amoxicilline/acide clavulanique) est indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsque celles-ci sont causées par des souches bactériennes sensibles à ratio-ACLAVULANATE :

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

Bien que ratio-ACLAVULANATE 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 ratio-ACLAVULANATE, étant donné que ce produit contient de l'amoxicilline. De plus, aucun antibiotique additionnel 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  $\beta$ -lactamases sensibles à ratio-ACLAVULANATE.

Étant donné que la sensibilité des microorganismes à l'association amoxicilline-clavulanate varie dans le temps comme dans l'espace, ratio-ACLAVULANATE (amoxicilline/acide clavulanique) doit être utilisé conformément aux recommandations des autorités médicales locales et en fonction des données relatives à la sensibilité des microorganismes pour une région donnée. Avant d'employer ratio-ACLAVULANATE, il convient d'identifier le microorganisme pathogène et d'en déterminer la sensibilité au moyen de cultures et de tests appropriés. Cependant, lorsqu'il y a lieu de croire que l'infection est causée par un des organismes producteurs de  $\beta$ -lactamases mentionnés ci-dessus, la thérapie peut être commencée avant l'obtention des résultats des tests bactériologiques et des études de sensibilité. Aussitôt les résultats connus, la thérapie devrait être modifiée, s'il y a lieu.

## **CONTRE-INDICATIONS**

ratio-ACLAVULANATE (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  $\beta$ -lactame —, ou encore aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter les sections **Composition** et **PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES**.

ratio-ACLAVULANATE est contre-indiqué en cas de mononucléose infectieuse présumée ou confirmée.

ratio-ACLAVULANATE est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'ictère ou de dysfonction hépatique associés à ratio-ACLAVULANATE.

## **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 ratio-ACLAVULANATE (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. L'apparition de ces réactions est plus probable chez des sujets que l'on sait sensibles à de nombreux allergènes. Des patients dont l'anamnèse révélait déjà une allergie aux céphalosporines ont manifesté des réactions graves d'hypersensibilité lors d'un traitement par les pénicillines. 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 ratio-ACLAVULANATE (amoxicilline/acide clavulanique).

En cas de réaction allergique, interrompre l'administration de ratio-ACLAVULANATE et administrer un traitement approprié. Les réactions anaphylactoïdes graves exigent un traitement immédiat à l'épinéphrine. On peut aussi avoir recours à l'oxygénation, à l'administration de

stéroïdes par voie intraveineuse et au rétablissement de la fonction respiratoire, y compris l'intubation, s'il y a lieu.

Des cas de prolongation anormale du temps de Quick (augmentation du rapport normalisé international (RNI)) ont été signalés chez des patients ayant reçu ratio-ACLAVULANATE en concomitance avec des anticoagulants oraux. Une surveillance appropriée doit être entreprise lorsque des anticoagulants sont prescrits en association. Des ajustements de la dose d'anticoagulants oraux pourraient s'avérer nécessaires pour maintenir le niveau d'anticoagulation désiré.

Bien que la toxicité hépatique associée à l'emploi de ratio-ACLAVULANATE soit généralement réversible, ce médicament 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 sur un total estimé de 4 millions d'ordonnances à l'échelle mondiale). En général, ces cas étaient associés à des maladies sous-jacentes sérieuses ou à la prise 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 à l'administration de doses élevées d'amoxicilline (voir SURDOSAGE).

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Le traitement prolongé par ratio-ACLAVULANATE (amoxicilline/acide clavulanique) doit être accompagné d'évaluations périodiques des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique).

Le risque de surinfection mycotique ou bactérienne doit toujours être envisagé au cours d'un traitement par ratio-ACLAVULANATE, auquel cas (généralement dû à *Aerobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), l'administration de ratio-ACLAVULANATE doit faire place à un traitement plus approprié.

L'apparition d'une éruption morbilliforme consécutive à l'emploi d'ampicilline chez les patients souffrant d'une mononucléose infectieuse est bien documentée<sup>5</sup>. Or comme cette réaction a également été observée chez des patients ayant reçu de l'amoxicilline<sup>4</sup>, l'apparition d'une réaction semblable est à prévoir avec ratio-ACLAVULANATE.

En outre, l'utilisation prolongée peut parfois donner lieu à la prolifération de microorganismes non sensibles.

Étant donné qu'elles contiennent de l'aspartame, les suspensions de ratio-ACLAVULANATE doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie.

### **Maladies associées à *Clostridium difficile***

Des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec de nombreux 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 survenus plus de deux mois après l'administration de l'antibiothérapie ont été signalés.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à l'apparition de 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**

ratio-ACLAVULANATE est excrété principalement par le rein. On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie spécifique en présence de dysfonction rénale; 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**

Selon une étude unique menée auprès de femmes ayant connu une rupture prématurée des membranes fœtales (avant terme), l'administration prophylactique de l'association amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associée à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante du nouveau-né. On devrait donc éviter d'employer ce médicament durant la grossesse, à moins qu'il ne soit jugé essentiel par le médecin.

### **Allaitement**

Bien qu'on ignore si tel est le cas de l'acide clavulanique, les pénicillines (ampicilline comprise) se retrouvent dans le lait maternel. On ne sait pas si l'acide clavulanique passe dans le lait maternel. Il faut donc suivre de près les mères qui prennent ratio-ACLAVULANATE 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.

Une augmentation du temps de Quick, du RNI ou du temps de saignement a été observée chez des patients recevant des doses d'entretien d'anticoagulants coumariniques, tels que l'acénocoumarol ou la warfarine, et qui ont ensuite reçu un traitement concomitant par l'amoxicilline ou par ratio-ACLAVULANATE. Si l'administration concomitante de ces deux classes d'agent est nécessaire, on doit surveiller attentivement le temps de Quick ou le RNI au moment d'amorcer ou d'interrompre l'antibiothérapie.

Une réduction d'environ 54 % de la concentration médiane de l'acide mycophénolique, le métabolite actif du mycophénolate mofétil, mesurée avant la dose, a été signalée chez des receveurs de greffe de rein dans les jours qui ont suivi immédiatement l'instauration du traitement oral par l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Ces réductions de la concentration de l'acide mycophénolique, mesurée avant la dose, par rapport à la valeur initiale (le mycophénolate mofétil seul), avaient tendance à diminuer avec l'emploi continu d'un antibiotique et à cesser après la fin du traitement. Le changement de concentration mesurée avant la dose pourrait ne pas représenter fidèlement les changements dans l'exposition globale de l'acide mycophénolique; par conséquent, la pertinence clinique de ces observations n'est pas clairement établie.

### **Enfants**

Étant donné que la fonction rénale n'est pas entièrement développée chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, l'élimination de l'amoxicilline peut être plus longue. Il faut donc ajuster la posologie de ratio-ACLAVULANATE chez les patients de moins de 12 semaines (3 mois) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants**).

Chez les nourrissons de 12 semaines (3 mois) ou plus et les enfants, on recommande l'administration biquotidienne des formulations d'amoxicilline/acide clavulanique à 200 mg et 400 mg, la fréquence de diarrhée étant beaucoup moins élevée lorsque le médicament est administré 2 fois par jour (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

#### **Appareil digestif**

La diarrhée a été signalée très fréquemment chez les adultes et fréquemment chez les enfants. Des nausées et des vomissements ont été signalés fréquemment chez des adultes et des enfants. Ont également été signalés de 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) et de fréquents cas de candidose cutanéomuqueuse. On peut réduire les réactions gastro-intestinales gênantes en prenant ratio-ACLAVULANATE 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 biquotidien que chez les patients ayant reçu le schéma triquotidien (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 le traitement 2 fois par jour que chez les sujets l'ayant reçu 3 fois par jour (2,8 % c. 7,6 %;  $p = 0,009$ ). L'incidence de l'érythème fessier relié ou peut-être relié était également inférieure chez les patients qui ont reçu le schéma biquotidien que chez les sujets ayant reçu le schéma triquotidien (3,1 % c. 6,6 %;  $p = 0,054$ ).

Les données de deux études pivots menées chez 1191 patients traités soit en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures, soit en raison d'une 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).

La manifestation indésirable la plus fréquente était la diarrhée : taux d'incidence similaires (respectivement 14,9 % et 14,3 %) pour les groupes sous 875 mg toutes les 12 heures et 500 mg toutes les 8 heures. Toutefois, il y avait une différence statistiquement significative dans les taux de diarrhée modérée à sévère entre les posologies, soit 3,4 % dans le groupe sous 875 mg toutes les 12 heures et 5,9 % dans le groupe sous 500 mg toutes les 8 heures.

On a signalé de très rares cas de langue noire et pileuse. On a aussi signalé de très rares cas de coloration dentaire 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.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Éruptions érythémateuses et macropapuleuses, urticaire, anaphylaxie, angéite allergique et prurit. Éruptions morbilliformes chez les patients souffrant d'une mononucléose. De rares cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés. Comme avec les autres bêta-lactamines, d'autres réactions ont également été observées dans quelques rares cas, notamment l'œdème de Quincke, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la dermatite bulleuse exfoliative ainsi que la pustulose exanthématique aiguë généralisée. La néphrite interstitielle peut se produire 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 ratioclavulanate permet de lutter contre elle.

### **Fonction hépatique**

De rares cas d'hépatite et d'ictère cholestatique transitoires ont été signalés. Ces manifestations ont été observées avec d'autres pénicillines et céphalosporines. Les effets hépatiques associés à ratio-ACLAVULANATE peuvent être graves et surviennent surtout chez les hommes et les personnes âgées; ils peuvent être associés à un traitement au long cours. Ces effets ont été très rarement signalés chez des enfants. D'habitude, les signes et les symptômes se manifestent pendant ou peu après le traitement, mais ils peuvent aussi apparaître plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Les effets hépatiques sont habituellement réversibles, mais des cas rarissimes de décès ont été signalés. Ces décès ont presque toujours été associés à une maladie sous-jacente grave ou à la prise concomitante d'autres médicaments. Des hausses modérées des taux d'AST (SGOT), de phosphatase alcaline, de déshydrogénase lactique et d'ALT (SGPT) ont été constatées chez des patients traités par des antibiotiques du groupe des ampicillines. On en ignore toujours l'importance clinique.

### **Systèmes hématopoïétique et lymphatique**

Comme dans le cas d'autres bêtalactamines, l'administration de pénicillines a donné lieu, dans de rares cas, aux manifestations suivantes : anémie, anémie hémolytique, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, éosinophilie, leucopénie, lymphocytopénie, basophilie, thrombocytose légère, neutropénie et agranulocytose. Ces réactions disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement; elles s'inscriraient dans un phénomène d'hypersensibilité. Des cas de prolongation du temps de saignement et du temps de Quick ont aussi 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 et stomatite.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

On peut administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont également recommandées.

De nombreux patients ont été asymptomatiques après un surdosage ou ont présenté essentiellement des symptômes gastro-intestinaux, y compris des maux d'estomac, des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée. On a également observé une éruption cutanée, une hyperactivité ainsi que de la somnolence chez un petit nombre de patients. 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 ratio-ACLAVULANATE, soulager les symptômes et administrer un traitement de soutien au besoin. En cas de symptômes gastro-intestinaux et de déséquilibre hydro-électrolytique manifestes, administrer un traitement symptomatique. L'hémodialyse peut éliminer ratio-ACLAVULANATE de la circulation. D'après une étude prospective menée chez 51 patients dans un centre antipoison, le surdosage d'amoxicilline n'est associé à aucun symptôme clinique important lorsque la quantité ingérée est inférieure à 250 mg/kg, aussi aucune évacuation gastrique n'est-elle 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 hémodialyse<sup>9</sup>.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Bien que ratio-ACLAVULANATE 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 les deux cas toutefois, 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 entre les repas.

Pour réduire au minimum le risque d'intolérance gastro-intestinale, le médicament doit être administré au début du repas.

### **Adultes**

Chez les adultes, la dose habituelle de ratio-ACLAVULANATE est de 1 comprimé de 500 mg toutes les 12 heures. Dans les cas d'infections graves ou d'infections des voies respiratoires inférieures, la dose est de 1 comprimé de 875 mg toutes les 12 heures ou de 1 comprimé de 500 mg toutes les 8 heures.

### **Enfants**

Compte tenu de la teneur de ratio-ACLAVULANATE 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	Légère à modérée	25 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 12 heures	20 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 8 heures
Peau et tissus mous	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

\* La posologie à 2 f.p.j. est recommandée parce qu'elle est associée à beaucoup moins de diarrhée.

\*\* La durée de traitement étudiée et recommandée pour l'otite moyenne aiguë est de 10 jours.

En temps normal, la durée du traitement est de 7 à 10 jours. Cependant, le traitement devrait généralement être maintenu pendant au moins 48 à 72 heures après la disparition des symptômes ou l'éradication bactérienne. Afin d'écarter le risque de fièvre rhumatismale ou de glomérulonéphrite aiguës, on recommande que le traitement soit d'au moins 10 jours en cas d'infection causée par des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques.

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

Compte tenu de l'incidence du développement encore incomplet de la fonction rénale sur l'élimination de l'amoxicilline chez ces patients, la dose de ratio-ACLAVULANATE recommandée d'après la teneur en amoxicilline de cette préparation est de 30 mg/kg/jour toutes les 12 heures. L'élimination du clavulanate n'est pas altérée chez les patients de ce groupe d'âge. Comme on ne possède que peu d'expérience sur l'emploi de la suspension orale à 200 mg/5 mL dans ce groupe d'âge, on recommande la suspension de 125 mg/5 mL.

La posologie pour les enfants ne doit pas dépasser la posologie recommandée pour 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 ratio-ACLAVULANATE 125F ou de ratio-ACLAVULANATE 250F en fonction du poids.

**Tableau I – Posologie de la suspension orale de ratio-ACLAVULANATE 125F et de ratio-ACLAVULANATE 250F chez les enfants<sup>a</sup>**

Poids corporel (kg)	Schéma posologique de 20 mg/kg/jour <sup>a</sup>			Schéma posologique de 40 mg/kg/jour <sup>a</sup>		
	Dose quotidienne totale <sup>b</sup> (mg)	Volume (mL) de suspension orale reconstituée à administrer toutes les 8 heures		Dose quotidienne totale <sup>b</sup> (mg)	Volume (mL) de suspension orale reconstituée à administrer toutes les 8 heures	
		ratio-ACLAVULANATE 125F	ratio-ACLAVULANATE 250F		ratio-ACLAVULANATE 125F	ratio-ACLAVULANATE 250F
05	125	1,3	0,7	250	2,7	1,3
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	13,3	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 (ratio-ACLAVULANATE 125F et ratio-ACLAVULANATE 250F) renferme ces deux ingrédients dans une proportion de 4:1.

L'administration de 20 mL de suspension orale reconstituée ratio-ACLAVULANATE 125F ou de 10 mL de suspension orale reconstituée ratio-ACLAVULANATE 250F est équivalente à l'administration de 1 comprimé ratio-ACLAVULANATE de 500 mg.

Il est recommandé d'utiliser un compte-gouttes jaugé pour mesurer de façon précise la dose recommandée.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

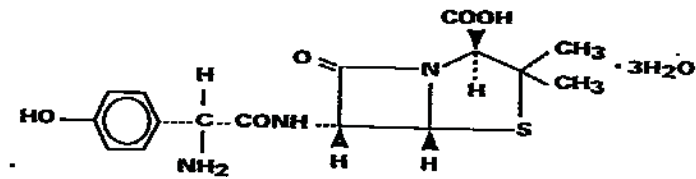
### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Amoxicilline/clavulanate de potassium

Dénomination chimique : Acide 6-[-α-amino-4-hydroxyphénylacétamido]pénicillanique trihydraté

### Amoxicilline

Formule brute :



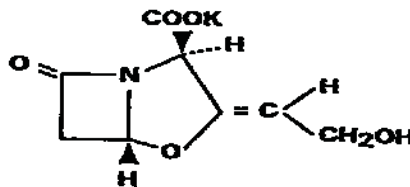
Formule développée : C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S • 3H<sub>2</sub>O

Masse moléculaire : 419,47 (trihydraté)  
365,41 (anhydre)

Description : L'amoxicilline trihydratée est une poudre très hygroscopique de couleur blanche ou légèrement blanchâtre.

### Clavulanate de potassium

Formule brute :



Formule moléculaire : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>5</sub>K

Masse moléculaire : 199,16 (acide libre)  
237,25 (sel potassique)

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

Description : Poudre de couleur blanche à jaune pâle.

### **Composition**

Les comprimés ratio-ACLAVULANATE à 500 mg et la poudre pour suspension orale ratio-ACLAVULANATE entrant dans la composition des suspensions orales ratio-ACLAVULANATE 125F et ratio-ACLAVULANATE 250F contiennent de l'amoxicilline trihydratée ainsi que du clavulanate de potassium dans un rapport de 4:1.

#### **Comprimés ratio-ACLAVULANATE à 500 mg :**

Un comprimé pelliculé sécable gravé de forme ovale et de couleur blanche à blanc cassé contient 500 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel potassique (dans un rapport de 4:1) ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, diméthicone 500, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose (methocel E5), hydroxypropylméthylcellulose (methocel E15), polyéthylèneglycol 4000, polyéthylèneglycol 6000, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

#### **Comprimés ratio-ACLAVULANATE à 875 mg :**

Un comprimé pelliculé gravé blanc à blanc cassé en forme de capsule sécable contient 875 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel potassique (dans un rapport de 7:1) ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, diméthicone 500, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose (methocel E5), hydroxypropylméthylcellulose (methocel E15), polyéthylèneglycol 4000, polyéthylèneglycol 6000, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

#### **Suspension orale ratio-ACLAVULANATE 125F :**

Chaque portion de 5 mL de suspension reconstituée contient 125 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 31,25 mg d'acide clavulanique sous forme de sel potassique (dans un rapport de 4:1) ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide succinique, aromatisant sec à l'orange 1, aromatisant sec à l'orange 2, aromatisant sec au sirop de table, aromatisant sec aux framboises, aspartame, dioxyde de silicium, gomme de xanthane, hydroxypropylméthylcellulose et silice colloïdale.

#### **Suspension orale ratio-ACLAVULANATE 250F :**

Chaque portion de 5 mL de suspension reconstituée contient 250 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 62,5 mg d'acide clavulanique sous forme de sel potassique (dans un rapport de 4:1) ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide succinique, aromatisant sec à l'orange 1, aromatisant sec à l'orange 2, aromatisant sec au sirop de table, aromatisant sec aux framboises, aspartame, dioxyde de silicium, gomme de xanthane, hydroxypropylméthylcellulose et silice colloïdale.

### **Reconstitution**

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

#### **Poudre ratio-ACLAVULANATE 125F pour suspension orale :**

Après reconstitution, la suspension orale contient environ 125 mg d'amoxicilline (sous forme trihydratée) et 31,25 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel potassique) par portion de 5 mL.

Format du flacon  
100 mL

Volume à ajouter  
92 mL

**Poudre ratio-ACLAVULANATE 250F pour suspension orale :**

Après reconstitution, la suspension orale contient environ 250 mg d'amoxicilline (sous forme trihydratée) et 62,5 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel potassique) par portion de 5 mL.

Format du flacon  
100 mL

Volume à ajouter  
90 mL

Agiter vigoureusement.

**Stabilité et conservation**

**Suspensions orales :**

Conserver la poudre dans un endroit sec à la température ambiante (15 °C – 25 °C). Ne l'employer que si sa couleur est blanc ou blanc cassé.

Une fois reconstituées, les suspensions ratio-ACLAVULANATE 125F et ratio-ACLAVULANATE 250F doivent être gardées au réfrigérateur et être utilisées dans les 10 jours.

La fiole doit être fermée hermétiquement en tout temps.

**Comprimés :**

Tenir au sec à la température ambiante (15 °C – 25 °C).

**Présentation des formes pharmaceutiques**

ratio-ACLAVULANATE est offert sous forme de comprimés ainsi que de poudre pour suspension orale.

**Comprimés ratio-ACLAVULANATE à 500/125 mg :**

Uni d'un côté et portant la marque « AC » gravée de l'autre, chaque comprimé pelliculé sécable de forme ovale et de couleur blanche à blanc cassé contient 500 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel potassique (dans un rapport de 4:1). Flacons de 100 comprimés et boîtes de 20 doses unitaires sous emballage-coque.

**Comprimés ratio-ACLAVULANATE à 875/125 mg :**

Portant une rainure d'un seul côté et la marque « AC » gravée des deux côtés, chaque comprimé pelliculé sécable blanc à blanc cassé en forme de capsule contient 875 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel potassique (dans un rapport de 7:1). Flacons de 60 comprimés et boîtes de 20 doses unitaires sous emballage-coque.

### **Suspension orale ratio-ACLAVULANATE 125F :**

Chaque portion de 5 mL de suspension reconstituée contient 125 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 31,25 mg d'acide clavulanique sous forme de sel potassique (dans un rapport de 4:1). Flacons de 100 mL.

### **Suspension orale ratio-ACLAVULANATE 250F :**

Chaque portion de 5 mL de suspension reconstituée contient 250 mg d'amoxicilline sous forme trihydratée et 62,5 mg d'acide clavulanique sous forme de sel potassique (dans un rapport de 4:1). Flacons de 100 mL.

## **MICROBIOLOGIE**

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

**Tableau II – Sensibilité *in vitro* de divers microorganismes à l'association amoxicilline/clavulanate**

Les microorganismes pour lesquels l'efficacité de l'association amoxicilline/clavulanate a été montrée dans les essais cliniques sont marqués de l'astérisque (*).
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.

<b>Microorganismes sensibles courants</b>
<b><u>Aérobies à Gram positif</u></b> <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>Staphylococcus à coagulase négative (sensible à la méthicilline)</i>
<b><u>Aérobies à Gram négatif</u></b> <i>Hæmophilus influenzae</i> * <i>Hæmophilus parainfluenzæ</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<b><u>Anaérobies à Gram positif</u></b> <i>Clostridium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>

**Anaérobies à Gram négatif**

*Eikenella corrodens*

*Fusobacterium spp.*

*Porphyromonas spp.*

*Prevotella spp.*

**Microorganismes pour lesquels la résistance acquise peut être problématique****Aérobies à Gram positif**

*Streptococcus pneumoniae*‡

*Streptococcus* du groupe viridans

**Aérobies à Gram négatif**

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Klebsiella spp.*

*Proteus vulgaris*

*Salmonella spp.*

*Shigella spp.*

**Anaérobies à Gram négatif**

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides spp.*

*Bacteroides thetiotamicron*

**Microorganismes possédant une résistance inhérente****Aérobies à Gram positif**

*Enterococcus faecium*

**Aérobies à Gram négatif**

*Acinetobacter spp.*

*Aeromonas spp.*

*Citrobacter spp.*

*Enterobacter spp.*

*Hafnia alvei*

*Morganella morganii*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas spp.*

*Serratia marcescens*



## 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-A9<sup>10</sup> et M2-A10<sup>11</sup>) 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 sous forme de concentration d'amoxicilline en présence d'acide clavulanique, dans une 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).

Un résultat indiquant que la souche est sensible (S) 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 (R), 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 III – 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>Hæmophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 4/2	Sans objet (s. o.)	≥ 8/4	≥ 20	s. o.	≤ 19
<i>Enterobacteriaceæ</i>	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	≥ 18	14 – 17	≤ 13
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 4/2	s. o.	≥ 8/4	≥ 20	s. o.	≤ 19
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (isolats d'une autre origine que la méningite)	≤ 2/1	4/2	≥ 8/4	(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 IV 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-S21<sup>12</sup>).

**Tableau IV – 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> ] <sup>1</sup>	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 (*Haemophilus* 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 de comprimés ratio-ACLAVULANATE.

### Adultes

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

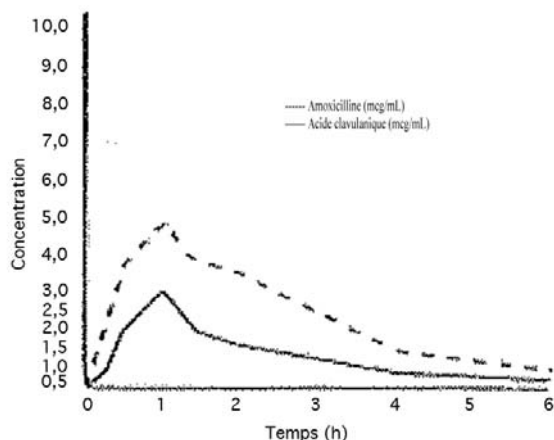


Figure 1. Concentration sérique moyenne d'amoxicilline et d'acide clavulanique après administration d'un comprimé ratio-ACLAVULANATE à 250 mg.

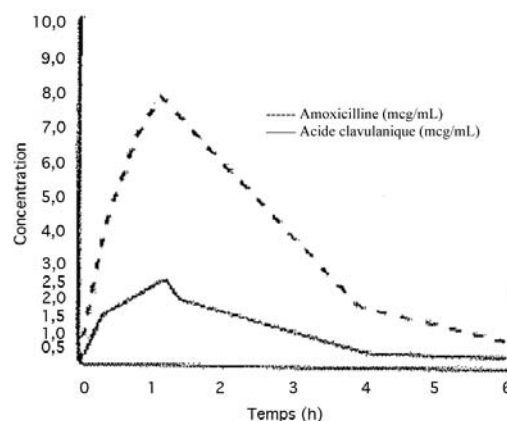


Figure 2. Concentration sérique moyenne d'amoxicilline et d'acide clavulanique après administration d'un comprimé ratio-ACLAVULANATE à 500 mg.

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

#### Tableau V – Paramètres pharmacocinétiques

Paramètre*	Comprimés d'amoxicilline/acide clavulanique à 250 mg		Comprimés d'amoxicilline/acide clavulanique à 500 mg	
	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 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	11,39 ± 1,60	4,73 ± 1,67	20,15 ± 3,31	5,24 ± 1,63

\*  $C_{max}$  – Concentration sérique maximale ± ÉT.

$t_{max}$  – Temps nécessaire à l'atteinte de la  $C_{max}$  ± ÉT.

ASC – Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ± ÉT.

#### Tableau VI – Excrétion urinaire de l'amoxicilline (mg) et de l'acide clavulanique (mg)

Période de prélèvement (h)	Comprimés d'amoxicilline/acide clavulanique à 250 mg		Comprimés d'amoxicilline/acide clavulanique à 500 mg	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
0 – 2	77,72 ± 44,69	19,71 ± 15,00	228,84 ± 141,87	18,07 ± 8,47
2 – 4	65,00 ± 40,65	11,22 ± 7,77	131,41 ± 63,93	11,76 ± 5,99
4 – 6	15,80 ± 11,82	2,24 ± 1,40	40,17 ± 22,81	4,19 ± 3,75
Excrétion totale	158,72 ± 54,48	33,18 ± 16,61	391,30 ± 194,01	33,27 ± 13,68
Pourcentage d'excrétion (%)	(63,5 %)	(26,5 %)	(78,3 %)	(26,6 %)

N. B. L'excrétion fait référence à celle des agents actifs.

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 posologiques (comprimés à 875 mg toutes les 12 heures, comprimés à 500 mg toutes les 8 heures, comprimés à 500 mg toutes les 12 heures et comprimés à 250 mg toutes les 8 heures) avec un repas léger chez des volontaires en bonne santé. Le tableau VII présente certains des paramètres pharmacocinétiques relatifs à ces schémas.

**Tableau VII – Concentrations plasmatiques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique**

Dose* et schéma posologique	ASC <sub>0-24h</sub> (mcg•h/mL) ± ÉT		C <sub>max</sub> moyenne <sup>†</sup> (mcg/mL) ± ÉT	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
250/125 mg <i>tid</i>	26,77 ± 4,56	12,63 ± 3,25	3,32 ± 1,12	1,47 ± 0,70
500/125 mg <i>bid</i>	33,43 ± 6,76	8,60 ± 1,95	6,51 ± 1,41	1,75 ± 0,61
500/125 mg <i>tid</i>	53,35 ± 8,87	15,72 ± 3,86	7,19 ± 2,26	2,40 ± 0,83
875/125 mg <i>bid</i>	53,52 ± 12,31	10,16 ± 3,04	11,64 ± 2,78	2,18 ± 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 *bid* de l'association amoxicilline/acide clavulanique sous forme de comprimés à 875 mg a produit des concentrations d'amoxicilline donnant une ASC<sub>0-24 h</sub> comparable à celle qui a été observée avec l'administration *tid* de comprimés à 500 mg. La même observation s'applique pour ce qui est de l'administration *bid* des comprimés à 500 mg comparativement à l'administration *tid* des comprimés à 250 mg. Si les valeurs du t<sub>CMI</sub> (moment à partir duquel la CMI de 1 mcg/mL est dépassée) étaient légèrement plus faibles dans le cas du schéma *bid*, aucune différence n'a été observée en ce qui a trait à la demi-vie ou à la C<sub>max</sub> après normalisation en fonction des doses d'amoxicilline et d'acide clavulanique.

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 mcg/mL pour l'amoxicilline) chez les adultes est semblable à celle qui a été 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 abondamment 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 VIII 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 de 4:1.

**Tableau VIII – Concentration plasmatique moyenne d’amoxicilline et d’acide clavulanique**

Nombre d'enfants	Âge moyen (ans)	Agent	Dose* (mg/kg)	Concentration plasmatique moyenne (mcg/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 IX ci-dessous présente quelques-uns des paramètres pharmacocinétiques observés chez ces enfants.

**Tableau IX – Paramètres pharmacocinétiques observés chez les enfants**

Nombre d'enfants	Agent	Dose (mg/kg)	Demi-vie plasmatique (h)	ASC (mg•h/mL)	Volume de distribution (mL/kg)	Volume de distribution (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
17	amoxicilline	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 avec celui qui a été 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 enfants de 4 mois ou plus est comparable à celle qui a été observée chez les adultes. Par contre, chez les enfants de moins de 4 mois, 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 X présente les DL<sub>50</sub> mesurées chez ces espèces.

**Tableau X – DL<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> (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
Souris	i.v.	M	4:1	1850
		F	4:1	1960
	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 fonction de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique.

Tous les animaux ont été observés pendant une période de 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 qui était liée à la dose et qui s'est manifestée jusqu'à 72 heures après l'administration —, mais elles sont toutes 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 qui ont suivi l'administration. Ceux qui n'ont pas survécu ont présenté des convulsions immédiatement après l'administration et sont décédés dans la minute suivante.

La DL<sub>50</sub> du clavulanate de potassium administré par voie orale 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**

#### **Chez le rat**

De l'amoxicilline trihydratée associée à du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 a été administrée par gavage à des doses de 20/10, 60/30 ou 180/90 mg/kg/jour 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 pendant l'étude. Exception faite 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 (respectivement de 8 %, 16,3 %, 16,8 % et 12,2 % au cours des 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaines) chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Chez les femelles, la consommation d'eau a, globalement, augmenté respectivement de 22 %, 11 % et 13 % dans les groupes ayant reçu la dose faible, la dose intermédiaire et la dose élevée. Les paramètres hématologiques et la biochimie sanguine étaient comparables dans les groupes traités et témoins, et se situaient dans 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 du poids relatif du foie a été constatée chez les animaux des deux sexes (respectivement -9 %, -14 % et -9 % chez les mâles ayant reçu les doses élevée, intermédiaire et faible, et -12 %, -16 % et -6 % chez les femelles ayant reçu des doses équivalentes). On a également observé, par rapport au groupe témoin, une diminution significative de 21 % du poids relatif moyen du thymus des mâles ayant reçu la dose élevée ainsi qu'une réduction, significative aussi, de 12 % du poids relatif 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.

### **Chez le chien**

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/jour 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 pendant 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 le gavage. 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 ont présenté une augmentation de la glycémie de 25 % le 13<sup>e</sup> jour et de 11 % le 27<sup>e</sup>. Une augmentation de l'azote uréique sanguin 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<sup>e</sup> jour. Chez les femelles ayant reçu la dose de 180/90 mg/kg, 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<sup>e</sup> et 27<sup>e</sup> 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 intéressante et 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**

### **Chez le rat**

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/jour durant 26 semaines à 4 groupes de rats Sprague-Dawley comprenant chacun 15 mâles et 15 femelles. Un cinquième groupe a servi de témoin. Afin de déterminer l'effet du sevrage, on a ajouté cinq mâles et cinq femelles à chacun des groupes recevant la dose élevée ainsi qu'au groupe témoin. 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/jour et une femelle dans le groupe ayant reçu 40/20 mg/kg/jour. Aucun décès n'est survenu pendant 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 de 21 % du gain pondéral a été notée à partir de la 3<sup>e</sup> semaine chez les mâles ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/jour et de 10 % chez les mâles ayant reçu la dose de 100/50 mg/kg/jour. De même, une diminution du gain pondéral de 62 % a été notée à partir de la 13<sup>e</sup> semaine chez les femelles ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/jour.

Une diminution du volume urinaire a été enregistrée chez les animaux (mâles : 30 %, femelles : 54 %) ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg/jour. 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 dose élevée. 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 pendant le traitement chez les mâles ayant reçu les doses de 800/400, 100/50 ou 40/20 mg/kg ainsi que chez tous les mâles après la 24<sup>e</sup> semaine. À la fin de la période de sevrage, la valeur de tous les paramètres mesurés chez les animaux traités était semblable à celle qui a été observée chez les animaux témoins. Chez les mâles ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg, 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<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaines, le tout se traduisant par une diminution du rapport A/G.

Semblable phénomène a également été observé la 24<sup>e</sup> semaine chez les mâles ayant reçu 100/50 mg/kg. Les taux de globulines ainsi que le rapport A/G des femelles ayant reçu la forte dose étaient semblables à ceux qui ont été observés chez les témoins. Par contre, les taux de protéines totales de ces femelles étaient inférieurs à ceux du groupe témoin, une diminution des taux d'albumine sérique leur étant du reste 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. Une distension dose-dépendante du cæcum a été remarquée dans tous les groupes traités, mais ces manifestations n'étaient plus apparentes à la fin de la période de sevrage. Une importante augmentation du poids 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 % du poids du foie a été constatée chez les femelles à la fin de la période de sevrage, tandis que chez les mâles, c'est le poids 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. D'une manière générale, les résultats ont été semblables à ceux qui ont été obtenus avec l'association susmentionnée.

### **Chez le chien**

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, 40/20 ou 100/50 mg/kg/jour pendant 26 semaines à 4 groupes de beagles comprenant chacun 4 mâles et 4 femelles. Un cinquième groupe a servi de témoin. Afin de déterminer l'effet du sevrage, on a ajouté trois mâles et trois femelles à chacun des groupes recevant la dose élevée ainsi qu'au groupe témoin. 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 pendant l'étude. Salivation et vomissements — comprenant parfois la présence de traînées de sang (1 mL) dans les vomissements — 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 histopathologique 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. D'une manière générale, les résultats ont été semblables à ceux qui ont été obtenus avec l'association susmentionnée.

## **Études sur la reproduction**

### **Fécondité et performance 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/jour 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 jour 21. 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 jour 20 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. Il est à noter que 2 mâles ayant reçu la dose élevée sont décédés, l'un au cours de la 11<sup>e</sup> semaine, l'autre durant la 15<sup>e</sup>. L'autopsie a révélé une surcharge du contenu du cæcum chez l'un et une hémorragie pulmonaire chez l'autre. Les effets liés 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/jour. 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/jour 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 F<sub>1</sub> de mères ayant reçu la dose de 800/400 mg/kg (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, sur la mortalité fœtale et sur 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. D'une 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/jour présentaient une scoliose.

### **Tératologie**

Trois groupes de 30 rates ont été constitués. Les rates de ces trois groupes ont ensuite 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/jour du jour 6 au jour 15 de la gestation. Un quatrième groupe a servi de témoin. Au jour 20 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/jour est décédée, mais ses organes internes étaient normaux. L'observation des mères a fait apparaître une chute dose-dépendante des poils ainsi qu'une réduction (11 % à 23 %) du gain pondéral maternel moyen entre les jours 6 et 20 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 liée à la dose, ni statistiquement significative. Le traitement n'a eu aucune incidence négative sur le taux de grossesses, la taille des portées, la mortalité fœtale et le poids moyen des nouveau-nés.

La fréquence de côtes tordues était liée 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/jour. Les autres anomalies constatées chez les descendants consistaient en des sternèbres surnuméraires (1 rejeton), de nombreuses pétéchiés 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. D'une 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 dose-dépendante de l'ossification et une diminution statistiquement significative du poids corporel moyen des petits.

## Études périnatales et études 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/jour à 3 groupes constitués de 20 rates gravides chacun, du jour 15 de la gestation et pendant l'allaitement jusqu'au jour 21 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 les jours 15 et 20 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/jour. Chez les petits, 6 décès ont été observés : 5 dans le groupe ayant reçu 100/50 mg/kg/jour et 1 dans le groupe ayant reçu 800/400 mg/kg/jour. 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/jour a également accusé une diminution statistiquement significative aux jours 4, 8, 12 et 21 de l'allaitement, tandis qu'il n'a accusé qu'une chute non significative du point de vue statistique dans le groupe ayant reçu 800/400 mg/kg/jour. Parmi les animaux de la génération F<sub>1</sub> 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 les animaux ayant reçu 800/400 mg/kg/jour. Qu'on considère les groupes de traitement ou le groupe témoin, les paramètres de la génération F<sub>1</sub> 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. D'une manière générale, les effets observés chez les mères ont été semblables à ceux qui ont été obtenus avec l'association susmentionnée. Dans la génération F<sub>1</sub>, des côtes rudimentaires des deux côtés ont été observées chez 1 rejeton de 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

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 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. *Br Med J* 1973; 1(5852):554.
5. Pullen H. Infectious mononucleosis. *Br Med J* 1973; 2(5862):350-52.
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, Krenzelo EP. The effects of penicillin and cephalosporin ingestions in children less than six years of age. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30(1):66-7.
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. Monographie de CLAVULIN<sup>®</sup> (amoxicilline/acide clavulanique), comprimés et suspension orale, GlaxoSmithKline Inc., 14 mars 2014.

## RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr<sup>r</sup>ratio-ACLAVULANATE**  
amoxicilline/acide clavulanique

Le présent dépliant, qui s'adresse tout particulièrement aux consommateurs, n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ratio-ACLAVULANATE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

ratio-ACLAVULANATE est un antibiotique utilisé pour traiter diverses infections bactériennes, suivant ce qu'aura décidé votre médecin. Il renferme deux ingrédients médicinaux : le premier est une pénicilline appelée amoxicilline et l'autre est l'acide clavulanique.

#### **Les effets de ce médicament :**

ratio-ACLAVULANATE agit de deux façons : l'amoxicilline tue les bactéries en inhibant la croissance de leur paroi cellulaire, et l'acide clavulanique inhibe les enzymes bactériennes qui détruisent les antibiotiques et permet ainsi à ces derniers de continuer à tuer les bactéries.

#### **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

N'utilisez pas ratio-ACLAVULANATE dans les circonstances suivantes :

- Si vous ou votre enfant êtes allergique ou avez déjà eu une réaction allergique par le passé à l'amoxicilline, à un antibiotique de la famille des bêta-lactamines (qui comprend les pénicillines et les céphalosporines) ou à tout autre ingrédient de ratio-ACLAVULANATE;
- Si vous ou votre enfant êtes atteint ou avez déjà été atteint de jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux) ou d'une maladie du foie durant un traitement par ratio-ACLAVULANATE;
- Si vous êtes atteint, ou si votre médecin croit que vous êtes atteint, de mononucléose infectieuse).

#### **L'ingrédient médicinal est :**

ratio-ACLAVULANATE, sous forme de comprimés ou de poudre pour suspension orale, contient les ingrédients médicinaux suivants : trihydrate d'amoxicilline et clavulanate de potassium.

#### **Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

Les comprimés ratio-ACLAVULANATE renferment les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, diméthicone 500, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose (Methocel E5), hydroxypropylméthylcellulose (Methocel E15), polyéthylène glycol 4000, polyéthylène glycol 6000, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

La poudre pour suspension orale ratio-ACLAVULANATE contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide succinique, aromatisant sec à l'orange 1, aromatisant sec à l'orange 2, aromatisant sec au sirop de table, aromatisant sec aux framboises, aspartame, dioxyde de silicium, gomme de xanthane, hydroxypropylméthylcellulose et silice colloïdale.

**La poudre pour suspension orale ratio-ACLAVULANATE renferme de l'aspartame, qui est une source de phénylalanine. Ce renseignement est important si vous ou votre enfant êtes atteint d'un trouble appelé phénylcétonurie (PCU); si c'est votre cas, vous devez en aviser votre médecin.**

#### **Les formes pharmaceutiques sont :**

Comprimés ratio-ACLAVULANATE (amoxicilline/acide clavulanique) : 500/125 mg, 875/125 mg.

Poudres pour suspension orale ratio-ACLAVULANATE 125F et ratio-ACLAVULANATE 250F (amoxicilline/acide clavulanique) : 125/31,25 mg et 250/62,5 mg par 5 mL (après reconstitution avec de l'eau purifiée).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre ratio-ACLAVULANATE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si l'un des cas suivants s'applique à vous ou à votre enfant :

- Vous êtes allergique à l'amoxicilline, aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (comme les pénicillines et les céphalosporines) ou à l'un des autres ingrédients de ratio-ACLAVULANATE. Si vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique (p. ex. une éruption cutanée) pendant un traitement par un antibiotique, vous devriez en discuter avec votre médecin avant de prendre ratio-ACLAVULANATE;
- Vous voyez apparaître une éruption cutanée pendant votre traitement par ratio-ACLAVULANATE. Dans ce cas, cessez de prendre ratio-ACLAVULANATE et parlez-en à votre médecin immédiatement;

- Vous êtes atteint d'une mononucléose infectieuse et vous avez reçu une ordonnance de ratio-ACLAVULANATE. Veuillez en discuter avec votre médecin avant de prendre ratio-ACLAVULANATE;
- Vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- Vous souffrez d'un trouble appelé phénylcétonurie (PCU), car ratio-ACLAVULANATE 125F et ratio-ACLAVULANATE 250F contiennent de l'aspartame;
- Vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;
- Vous allaitez ou vous prévoyez le faire. Les pénicillines, y compris l'amoxicilline, passent dans le lait maternel. Parlez-en à votre médecin;
- Vous prenez une pilule contraceptive, car ratio-ACLAVULANATE peut en réduire l'efficacité.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Certains médicaments peuvent entraîner des effets indésirables si vous les prenez en même temps que ratio-ACLAVULANATE. Si vous ou votre enfant prenez ou avez pris dernièrement d'autres médicaments ou suppléments, même ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous ou votre enfant prenez ou recevez l'un des médicaments suivants :

- Allopurinol ou probénécide (pour le traitement de la goutte);
- Anticoagulant (utilisé pour prévenir les caillots sanguins), comme la warfarine;
- Mofétilmycophénolate (un immunosuppresseur).

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

#### **Adultes :**

Chez les adultes, la dose habituelle de ratio-ACLAVULANATE est de 1 comprimé de 500 mg toutes les 12 heures. Si vous présentez une infection grave ou une infection des voies respiratoires inférieures, votre médecin vous recommandera peut-être de prendre 1 comprimé ratio-ACLAVULANATE à 875 mg toutes les 12 heures ou 1 comprimé ratio-ACLAVULANATE à 500 mg toutes les 8 heures.

#### **Enfants :**

Pour un enfant âgé de 12 semaines (3 mois) ou plus, suivez les directives du médecin :

Infection	Gravité	Schéma posologique	
		2 fois par jour*	3 fois par jour
Voies urinaires	Légère à modérée	25 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 12 heures	20 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures
Peau et tissus mous	Grave	45 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 12 heures	20 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures
Voies respiratoires inférieures, sinusite		45 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 12 heures	40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures
Otite moyenne (infection à l'intérieur de l'oreille**			40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures

\* La posologie à 2 fois par jour est recommandée parce qu'elle est associée à beaucoup moins de diarrhée.

\*\* La durée de traitement étudiée et recommandée pour l'otite moyenne aiguë est de 10 jours.

La durée normale du traitement est de 7 à 10 jours. Votre médecin pourrait vous recommander de continuer à prendre ratio-ACLAVULANATE durant 48 à 72 heures de plus, selon votre réponse au traitement.

#### **Nourrissons et enfants âgés de moins de 12 semaines (3 mois) :**

La dose de ratio-ACLAVULANATE recommandée est de 30 mg par kg par jour en doses fractionnées toutes les 12 heures, suivant les directives de votre médecin.

La posologie pour les enfants ne doit pas dépasser celle qui est recommandée pour les adultes. Les enfants de plus de 38 kg doivent recevoir la posologie pour adultes.

Vous devez suivre les conseils de votre médecin et prendre le médicament de la façon expliquée. Votre médecin décidera de la quantité de médicament que vous ou votre enfant devez prendre chaque jour et du nombre de jours de traitement.

Il est préférable de prendre ratio-ACLAVULANATE en même temps qu'un repas, mais ratio-ACLAVULANATE fera effet même si vous le prenez sans nourriture.

Si vous avez besoin de clarifications pour quoi que ce soit, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée:**

Si vous ou votre enfant oubliez une dose de ratio-ACLAVULANATE, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose omise et reprenez l'horaire habituel. Ne doublez pas la dose suivante pour compenser votre oubli.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

*Effets secondaires très rares pouvant survenir chez les personnes qui prennent ratio-ACLAVULANATE :*

- Jaunissement, brunissement ou noircissement de la langue, qui peut aussi avoir une apparence velue;
- Coloration dentaire, qui est moins susceptible de se produire si le patient a une bonne hygiène dentaire. Il suffit habituellement de se brosser les dents pour faire disparaître la coloration dentaire. Si elle ne disparaît pas, demandez conseil à votre médecin ou à votre dentiste.

*Effets secondaires fréquents pouvant survenir chez les personnes qui prennent ratio-ACLAVULANATE :*

- Infection aux levures des ongles, de la peau, de la bouche, du vagin, de l'estomac ou des voies urinaires (candidose cutanéomuqueuse);
- Nausées et vomissements chez les adultes et les enfants;
- Diarrhée (selles molles ou liquides) chez les enfants.

*Effets secondaires peu fréquents pouvant survenir chez les personnes qui prennent ratio-ACLAVULANATE :*

- Indigestion;
- Maux de tête.

Si vous présentez une diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur, ou sensibilité, abdominale, il se peut que vous souffriez d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). En pareil cas, cessez le traitement par ratio-ACLAVULANATE et communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Réactions allergiques</b> se manifestant par une légère éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire (bosses qui démangent).		X	
<b>Rare</b>			
<b>Réactions allergiques</b> se manifestant par des plaques rougeâtres ou violacées ainsi que par des démangeaisons, en particulier sur la paume des mains ou la plante des pieds.			X
<b>Troubles sanguins</b> se manifestant par des saignements ou par des ecchymoses (bleus) survenant plus facilement que d'habitude.			X
<b>Très rare</b>			
<b>Réactions allergiques</b> se manifestant par des démangeaisons sur la peau, une éruption cutanée, l'enflure du visage, des lèvres, de la langue ou du corps, de la difficulté à respirer, des ulcères dans la bouche, ou une éruption accompagnée de cloques pouvant causer une desquamation (peau qui pèle) ou des saignements.			X
<b>Troubles du</b>			X



**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament
<b>système nerveux central</b> comme des convulsions (crises d'épilepsie).		
<b>Problèmes de foie</b> s'accompagnant de symptômes tels que jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, urines foncées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre ou fatigue inhabituelle.		X
<b>Problèmes de reins</b> s'accompagnant de symptômes tels que présence de sang dans les urines pouvant être associée à une éruption cutanée, à de la fièvre, à des douleurs articulaires ou à une réduction de la quantité d'urine évacuée.		X
<b>Troubles de l'appareil digestif</b> s'accompagnant de symptômes comme une diarrhée grave (selles liquides ou sanglantes) avec ou sans fièvre, douleurs, ou sensibilité, abdominales.		X

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti à la prise de ratio-ACLAVULANATE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Comme tous les autres médicaments, rangez ratio-ACLAVULANATE hors de la portée des enfants, de préférence dans une armoire fermée à clef.

**Suspensions orales :**

Tenir la poudre au sec à la température ambiante (15 °C à 25 °C). Ne l'employer que si elle est de couleur blanche ou blanc cassé.

Une fois reconstituées, les suspensions ratio-ACLAVULANATE 125F et ratio-ACLAVULANATE 250F doivent être gardées au réfrigérateur et utilisées dans les 10 jours qui suivent.

Tenir la fiole hermétiquement fermée.

**Comprimés :**

Tenir au sec à la température ambiante (15 °C – 25 °C).

**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](http://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<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au 1-800-268-4127, poste 1255005 (**anglais**), ou au 1-877-777-9117 (**français**), ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9 Canada

Dernière révision : 8 mai 2014