

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr AMOXI-CLAV**

**Amoxicilline et acide clavulanique en comprimés USP**

**250 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique/comprimé**

**500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique/comprimé**

**875 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique/comprimé**

**(sous forme de trihydrate d'amoxicilline et de clavulanate de potassium)**

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

**PRO DOC LTÉE**  
2925, boul. Industriel  
Laval, Quebec  
H7L 3W9

**DATE DE RÉVISION:**  
22 juin 2016

**Numéro de contrôle : 195351**

## Monographie de produit

### Pr AMOXI-CLAV

Amoxicilline et acide clavulanique en comprimés USP

250 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique/comprimé  
500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique/comprimé  
875 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique/comprimé  
(sous forme de trihydrate d'amoxicilline et de clavulanate de potassium)

## ANTIBIOTIQUE ET INHIBITEUR DES $\beta$ -LACTAMASES

### MODE D'ACTION

L'amoxicilline exerce une action bactéricide sur les organismes sensibles pendant la phase de multiplication active, en inhibant la biosynthèse des mucopeptides de la paroi de la cellule bactérienne. 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

AMOXI-CLAV (amoxicilline et clavulanate de potassium) est indiqué dans le traitement des infections suivantes, lorsque celles-ci sont causées par des souches sensibles et productrices de  $\beta$ -lactamases des bactéries sous-mentionnées :

La sinusite causée par des souches de *H. influenzae* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*;

L'otite moyenne causée par des souches de *H. influenzae* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*;

Les infections des voies respiratoires inférieures causées par des souches de *H. influenzae*, de *K. pneumoniae*, *S. aureus* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*;

Les infections de la peau et des tissus mous causées par des souches de *S. aureus*;

Les infections des voies urinaires causées par des souches d'*E. coli*.

Bien qu'AMOXI-CLAV soit indiqué seulement pour le traitement des affections susmentionnées, les infections causées par des organismes sensibles à l'ampicilline (amoxicilline) peuvent aussi être traitées par AMOXI-CLAV vu sa teneur en amoxicilline. De plus, le traitement des infections mixtes causées par des organismes sensibles à l'ampicilline (amoxicilline) et par des organismes producteurs de  $\beta$ -lactamases sensibles à AMOXI-CLAV ne devrait pas nécessiter l'ajout d'un autre antibiotique.

Étant donné que la sensibilité à l'amoxicilline-clavulanate variera selon les zones géographiques et le temps, AMOXI-CLAV doit être utilisé conformément aux lignes directrices locales officielles en matière de prescription d'antibiotiques et selon les données de sensibilité locales. Un échantillonnage microbiologique adéquat ainsi que des études de sensibilité appropriées devraient être réalisés de façon à identifier le ou les organismes pathogènes et déterminer leur degré de sensibilité à AMOXI-CLAV. 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**

L'emploi d'AMOXI-CLAV (amoxicilline et clavulanate de potassium) est contre-indiqué chez les sujets allergiques à la pénicilline ou aux céphalosporines, c'est-à-dire aux médicaments qui renferment un cycle  $\beta$ -lactame, ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter les sections **COMPOSITION** et **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**.

AMOXI-CLAV est contre-indiqué chez les patients chez qui on soupçonne ou on a diagnostiqué une mononucléose infectieuse.

AMOXI-CLAV est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une jaunisse ou un dysfonctionnement hépatique associés à l'amoxicilline et au clavulanate de potassium.

## **MISES EN GARDE**

Les patients traités par des pénicillines, y compris l'association amoxicilline-acide clavulanique, ont parfois des réactions graves voire mortelles d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke). Bien que la plupart du temps ces réactions fassent suite à une thérapie parentérale, elles se sont produites chez des patients traités oralement par des pénicillines. 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 des pénicillines. Avant d'entreprendre un traitement par AMOXI-CLAV (amoxicilline et clavulanate de potassium), le médecin devrait s'assurer de l'absence de réactions antérieures d'hypersensibilité à des pénicillines, à des céphalosporines ou à tout autre allergène.

Si une réaction allergique survient, l'utilisation d'AMOXI-CLAV doit cesser et une thérapie de remplacement doit être instaurée. Les réactions anaphylactoïdes graves exigent un traitement d'urgence 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, incluant l'intubation, s'il y a lieu.

Un allongement anormal du temps de prothrombine (augmentation du rapport international normalisé [RIN]) a également été signalé chez des patients recevant de l'amoxicilline-acide clavulanique et des anticoagulants oraux. Une surveillance appropriée doit être assurée lorsque des anticoagulants sont prescrits en concomitance. Un ajustement de la dose des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir l'activité anticoagulante désirée.

AMOXI-CLAV doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent des manifestations de dysfonctionnement hépatique. L'hépatotoxicité liée à l'association amoxicilline-acide clavulanique est habituellement réversible, mais de rares cas de décès ont été rapportés (moins de 1 rapport de décès pour environ 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 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Foie**).

Très rarement, une cristallurie a été observée chez des patients présentant un débit urinaire réduit, principalement sous traitement parentéral. Au cours de l'administration de fortes doses d'amoxicilline, il est recommandé de maintenir un apport liquidien approprié ainsi qu'un débit urinaire adéquat afin de réduire la possibilité de cristallurie à l'amoxicilline (voir **SURDOSE**).

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Si la thérapie par AMOXI-CLAV (amoxicilline et clavulanate de potassium) est prolongée, les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique devraient être évaluées périodiquement.

Tout au long de la thérapie à l'aide d'AMOXI-CLAV, le médecin ne devrait pas écarter la possibilité d'une surinfection provoquée par des agents pathogènes tels que les champignons ou les bactéries. Dans le cas d'une surinfection (habituellement à *Aerobacter*, à *Pseudomonas* ou à *Candida*), le médecin devrait interrompre le traitement par AMOXI-CLAV et le remplacer par un autre plus approprié.

L'érythème morbilliforme attribuable à l'ampicilline chez des sujets atteints de mononucléose infectieuse est bien étayé<sup>5</sup>. Cette réaction a aussi été signalée avec l'amoxicilline<sup>4</sup>. AMOXI-CLAV pourrait produire une réaction similaire.

L'emploi prolongé pourrait également, à l'occasion, donner lieu à une surcroissance de micro-organismes non sensibles.

### **Maladie associée à *Clostridium difficile***

On a fait état de maladie associée à *Clostridium difficile* par suite de l'emploi de nombreux antibactériens, y compris l'association amoxicilline-acide clavulanique. La gravité de la maladie associée à *Clostridium difficile* peut varier, allant d'une diarrhée légère à une colite fatale. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après la prise d'un antibactérien. On a signalé la maladie associée à *Clostridium difficile* plus de 2 mois après l'emploi d'antibactériens. L'antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, responsables de l'installation de la maladie associée à *Clostridium difficile*. Cette dernière peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et s'avérer réfractaire au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de maladie associée à *Clostridium difficile* est soupçonné ou confirmé, on doit amorcer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers répondent habituellement à l'arrêt de la prise des antimicrobiens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit songer à prendre en charge le patient par l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines, et par l'instauration d'un traitement antimicrobien par un médicament cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. On doit recourir à l'évaluation chirurgicale si elle est indiquée sur le plan clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### **Atteinte rénale**

L'amoxicilline et le clavulanate de potassium sont surtout excrétés par voie rénale. L'état des connaissances actuelles ne permet pas de recommander une posologie qui conviendrait aux sujets présentant une dysfonction rénale. Toutefois, on réduira la dose ou prolongera l'intervalle entre les doses, en fonction du degré de perte de la fonction rénale.

### **Grossesse**

Dans le cadre d'une étude unique menée chez des femmes ayant eu une rupture prématurée des membranes fœtales (avant terme), on a signalé que le traitement prophylactique par l'amoxicilline et le clavulanate de potassium peut être associé à un risque accru d'entérocolite ulcéro-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.

### **Mères qui allaitent**

On sait que les pénicillines (y compris l'ampicilline) passent dans le lait maternel humain. On ne sait pas si l'acide clavulanique passe dans le lait maternel. La prudence est donc de mise si l'on envisage d'administrer AMOXI-CLAV à une femme qui allaite.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme d'autres antibiotiques à large spectre, l'amoxicilline-clavulanate risque de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux en modifiant la flore intestinale, donnant lieu à une baisse de la réabsorption de l'œstrogène. L'administration simultanée de probénécide n'est pas recommandée. Elle peut entraîner des taux accrus et prolongés d'amoxicilline dans le sang, mais pas d'acide clavulanique.

Un allongement du temps de prothrombine, du RIN ou du temps de saignement ont été signalés chez des patients sous anticoagulants coumariniques tels l'acénocoumarol et la warfarine chez qui on a associé un traitement par l'amoxicilline ou l'amoxicilline-acide clavulanique. Si la coadministration est nécessaire, le temps de prothrombine ou le RIN doivent être étroitement surveillés dès l'ajout ou le retrait de l'antibiotique.

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

Ces réductions de la concentration de l'acide mycophénolique, mesurée avant la dose, par rapport à la valeur initiale (le mofétilmycophénolate 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 à l'acide mycophénolique; par conséquent, la pertinence clinique de ces observations n'est pas clairement établie.

### Enfants

En raison du développement incomplet de la fonction rénale chez les nouveau-nés et les nourrissons, l'élimination de l'amoxicilline peut être retardée. La dose d'AMOXI-CLAV doit être modifiée 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 chez les enfants, la posologie à 2 f.p.j. de la préparation d'amoxicilline et de clavulanate de potassium à 400 mg est recommandée en raison d'une incidence significativement réduite de diarrhée avec le schéma à 2 f.p.j. (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables suivantes ont été observées lors du traitement par l'amoxicilline et l'acide clavulanique :

## Réactions gastro-intestinales

Des cas de diarrhée ont été signalés très couramment chez des adultes et couramment chez des enfants. Des nausées et des vomissements ont été signalés couramment chez des adultes et des enfants. Des cas de crampes abdominales, de flatulence, de constipation, d'anorexie, de colique, d'acidité gastrique, de candidose intestinale et de colite postantibiotique (y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique), ont été rarement signalés. Des cas de candidose cutanéomuqueuse ont été couramment signalés. Si des réactions gastro-intestinales se présentent, il est possible que la prise d'AMOXI-CLAV (amoxicilline et clavulanate de potassium) au début d'un repas les atténue.

Un essai clinique canado-américain a comparé le schéma posologique d'amoxicilline-acide clavulanique à 2 f.p.j. (45/6,4 mg/kg/jour toutes les 12 heures pendant 10 jours) au schéma posologique d'amoxicilline-acide clavulanique à 3 f.p.j. (40/10 mg/kg/jour toutes les 8 heures pendant 10 jours) chez 575 patients atteints d'otite moyenne aiguë, âgés de 2 mois à 12 ans. L'incidence de la diarrhée était considérablement réduite chez les patients qui ont reçu le schéma à 2 f.p.j. par rapport aux patients qui ont reçu le schéma à 3 f.p.j. (9,6 % p/r à 26,7 %;  $p < 0,001$ ). Une proportion significativement plus faible des patients qui ont reçu le schéma à 2 f.p.j. ont abandonné le traitement en raison de la diarrhée comparativement aux patients qui ont reçu le schéma à 3 f.p.j. (2,8 % p/r à 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 à 2 f.p.j. comparativement à ceux qui ont reçu le schéma à 3 f.p.j. (3,1 % p/r à 6,6 %;  $p = 0,054$ ).

Deux études de base réunissant 1 191 sujets traités pour des infections des voies respiratoires inférieures ou des infections urinaires compliquées ont comparé les posologies d'amoxicilline-acide clavulanique à 875 mg administré en comprimés toutes les 12 heures aux comprimés d'amoxicilline-acide clavulanique à 500 mg administrés toutes les 8 heures.

La manifestation indésirable la plus fréquente était la diarrhée, avec des taux d'incidence similaires (14,9 % et 14,3 % respectivement) 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 grave 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 pileuse. On a aussi signalé de très rares cas de dyschromie dentaire chez les enfants et les adultes. Une bonne hygiène bucco-dentaire peut aider à prévenir la dyschromie dentaire, car il suffit souvent de se brosser les dents pour la faire disparaître.

## Réactions d'hypersensibilité

Éruptions érythémateuses maculopapuleuses, urticaire, anaphylaxie, vascularite allergique et prurit. Érythème morbilliforme chez les patients atteints de mononucléose. Des érythèmes polymorphes et des syndromes de Stevens-Johnson ont été rarement rapportés. Entre autres réactions rares, l'œdème de Quincke, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliative bulleuse et la pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été observés, comme tel est le cas avec d'autres β-lactamines. Une néphrite interstitielle peut se produire dans de rares cas.

## **Remarque**

L'urticaire et d'autres éruptions cutanées ainsi que des réactions qui ressemblent à la maladie sérique peuvent être maîtrisés par l'emploi d'antihistaminiques et, si nécessaire, par une corticothérapie générale. Toutefois, si le médecin observe de telles réactions, il doit aussitôt arrêter le traitement par AMOXI-CLAV à moins qu'il ne juge que la vie du patient est menacée et que seul AMOXI-CLAV peut lutter contre l'affection.

## **Foie**

L'hépatite et l'ictère cholestatique transitoires ont été rarement signalés. Ces manifestations ont été observées avec d'autres pénicillines et céphalosporines. Les manifestations hépatiques associées à AMOXI-CLAV peuvent être graves et se produisent surtout chez les hommes et les personnes âgées, et peuvent être liées à un traitement prolongé. Ces manifestations ont été très rarement signalées chez des enfants. D'habitude, les signes et les symptômes se présentent durant ou peu après le traitement, mais ils peuvent aussi apparaître plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ces manifestations hépatiques sont habituellement réversibles, mais des cas extrêmement rares de décès ont été rapportés. Presque tous ces cas étaient associés à des maladies sous-jacentes sérieuses ou à la prise d'autres médicaments. Des hausses modérées des taux d'AST (SGOT), de phosphatase alcaline, de déshydrogénase lactique ou d'ALT (SGPT) ont été constatées chez des patients traités par des antibiotiques de la classe des ampicillines. On en ignore toujours l'importance clinique.

## **Systèmes sanguins et lymphatiques**

Les pénicillines, comme d'autres  $\beta$ -lactamines, ont été associées dans de rares cas aux réactions suivantes : anémie, anémie hémolytique, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, éosinophilie, leucopénie, lymphocytopénie, basophilie, légère augmentation du taux de plaquettes sanguines, neutropénie et agranulocytose. Ces réactions disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement; elles s'inscriraient dans un phénomène d'hypersensibilité. Des cas d'allongement du temps de saignement et du temps de prothrombine ont aussi été signalés.

## **Système nerveux central (SNC)**

Des convulsions peuvent survenir chez les personnes dont la fonction rénale est altérée ou qui reçoivent de fortes doses du produit.

## **Troubles rénaux ou des voies urinaires**

Très rarement : cristallurie et néphrite interstitielle (voir **SURDOSE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**).

## **Autres**

Vaginite, céphalée, arrière-goût, étourdissements, malaise, glossite et stomatite.



## SURDOSE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre 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 une surdose ou ont principalement présenté 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. Une cristallurie à l'amoxicilline, dans quelques cas donnant lieu à une insuffisance rénale, a été observée (voir **MISES EN GARDE**).

En cas de surdose, cesser le traitement par AMOXI-CLAV (amoxicilline et clavulanate de potassium), soulager les symptômes et entreprendre des mesures de soutien au besoin. Les symptômes gastro-intestinaux et le déséquilibre hydro-électrolytique peuvent être traités symptomatiquement. L'amoxicilline et le clavulanate de potassium peuvent être éliminés de la circulation sanguine par l'hémodialyse. Une étude prospective menée chez 51 enfants dans un centre antipoison révèle que les surdoses de moins de 250 mg/kg d'amoxicilline ne sont pas associées à des symptômes cliniques significatifs et ne nécessitent pas de vidange gastrique.

Une néphrite interstitielle ayant causé une insuffisance rénale oligurique a été signalée chez un petit nombre de patients après une surdose à l'amoxicilline. L'insuffisance rénale semble réversible par l'arrêt du traitement. Une concentration sanguine élevée peut survenir plus facilement chez les patients présentant une atteinte rénale en raison d'une clairance rénale réduite de l'amoxicilline et du clavulanate. Ces deux substances sont éliminées de la circulation sanguine par l'hémodialyse<sup>9</sup>.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Bien qu'AMOXI-CLAV (amoxicilline et clavulanate de potassium) puisse se prendre sans se préoccuper des repas, l'absorption de l'acide clavulanique est plus grande si on le prend avec de la nourriture que si on le prend à jeun. La prise à jeun ou aux repas a très peu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline. L'innocuité et l'efficacité de l'amoxicilline-acide clavulanique ont été établies dans des essais cliniques où les sujets prenaient l'amoxicilline-acide clavulanique sans se préoccuper des repas.

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

## Adultes

**Remarque : Même si les comprimés AMOXI-CLAV à 250/125 mg et AMOXI-CLAV à 500/125 mg contiennent la même quantité d'acide clavulanique (soit 125 mg sous forme de sel potassique), deux comprimés AMOXI-CLAV à 250/125 mg n'équivalent pas à un comprimé AMOXI-CLAV à 500/125 mg. Par conséquent, deux comprimés AMOXI-CLAV à 250/125 mg ne doivent pas être remplacés par un comprimé AMOXI-CLAV à 500/125 mg.**

Chez l'adulte, la posologie habituelle est d'un comprimé AMOXI-CLAV à 500 mg toutes les 12 heures. Dans les cas d'infections graves et d'infections des voies respiratoires inférieures, la posologie est d'un comprimé AMOXI-CLAV à 875 mg toutes les 12 heures, ou d'un comprimé AMOXI-CLAV à 500 mg toutes les 8 heures.

## Enfants

Sur la base de la teneur en amoxicilline, la posologie d'AMOXI-CLAV doit être la suivante chez les patients âgés de 12 semaines (3 mois) et plus :

Infection	Gravité	Schéma posologique	
		2 f.p.j.*	3 f.p.j.
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	40 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**			40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 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.

La durée normale du traitement était 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.

Un traitement d'une durée minimale de 10 jours est recommandé contre toute infection causée par des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques afin de prévenir le rhumatisme articulaire aigu ou la glomérulonéphrite.

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

En raison du développement incomplet de la fonction rénale, l'élimination de l'amoxicilline est altérée chez ces patients. La dose d'AMOXI-CLAV recommandée est donc de 30 mg/kg/jour (il s'agit de la dose d'amoxicilline) en doses fractionnées toutes les 12 heures. L'élimination du clavulanate n'est pas altérée chez les patients de ce groupe d'âge.

La posologie pour les enfants ne doit pas dépasser celle recommandée pour les adultes. L'enfant pesant plus de 38 kg doit recevoir la posologie recommandée pour les adultes.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

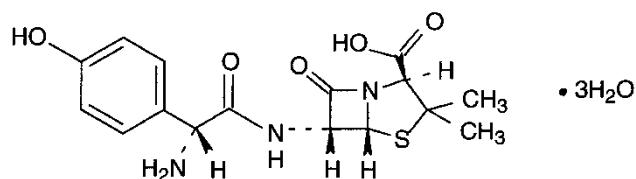
### Produit actif

Dénomination internationale : **Amoxicilline-clavulanate de potassium**

Nom chimique : Acide 6-[(-)- $\alpha$ -amino-4-hydroxyphénylacétamido]-pénicillanique trihydraté

Structure moléculaire :

### Amoxicilline

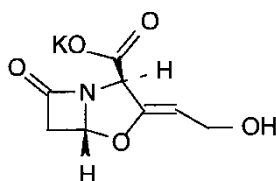


Formule moléculaire :  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

Poids moléculaire : 419,47 (forme trihydratée)  
365,41 (forme anhydre)

Description : Le trihydrate d'amoxicilline est une poudre blanc cassé ou blanche fortement hygroscopique. Légèrement soluble dans l'eau et le méthanol; insoluble dans le benzène, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme. Solution aqueuse à 0,2 % : 3,5-6,0.

### Clavulanate de potassium



Formule moléculaire :  $C_8H_8NO_5K$

Poids moléculaire : 199,16 (acide libre)  
237,25 (sel de potassium)

Nom chimique : Z-(2R,5R)-3-(2-hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptane-2-carboxylate de potassium

Description : Poudre dont la couleur varie de blanc à jaune pâle. Très soluble dans l'eau, mais pas très stable dans une solution aqueuse; stabilité optimale à un pH compris entre 6,0 et 6,3; soluble dans le méthanol, avec décomposition. Solution aqueuse à 1 % : 5,5-8,0.

## **Composition**

### **Comprimés :**

Les comprimés AMOXI-CLAV contiennent de l'amoxicilline sous forme de trihydrate et de l'acide clavulanique sous forme de sel de potassium dans un rapport de 2:1 dans les comprimés à 250/125 mg, dans un rapport de 4:1 dans les comprimés à 500/125 mg et dans un rapport de 7:1 dans les comprimés à 875/125 mg. De plus, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

### **Stabilité et recommandations d'entreposage**

#### **Comprimés :**

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Tenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **Présentation des formes posologiques**

AMOXI-CLAV est disponible sous forme de comprimés.

### **Comprimés AMOXI-CLAV à 250/125 mg :**

Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 250-125 » d'un côté et uni de l'autre, contient 250 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (rapport de 2:1). Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

### **Comprimés AMOXI-CLAV à 500/125 mg :**

Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 500-125 » d'un côté et uni de l'autre, contient 500 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (rapport de 4:1). Offerts en flacons de 100, de 250 et de 500 comprimés.

### **Comprimés AMOXI-CLAV à 875/125 mg :**

Chaque comprimé blanc, en forme de capsule, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « A C » d'un côté et uni de l'autre, contient 875 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (rapport de 7:1). Offerts en flacons de 60 et de 100 comprimés.

## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité comparative – Comprimés

On a effectué une étude de biodisponibilité comparative auprès de 42 volontaires adultes en bonne santé, de sexe masculin, à jeun. La vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique ont été mesurées et comparées après l'administration d'une seule dose par voie orale de CLAVULIN<sup>®</sup>-250 à 250/125 mg ou d'AMOXI-CLAV en comprimés à 250/125 mg. Le tableau suivant présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés :

Amoxicilline-acide clavulanique (dose : 250 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique) Données d'observation – à jeun Se rapporte à l'amoxicilline				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	AMOXI-CLAV à 250/125 mg	CLAVULIN <sup>®</sup> -250†		
ASC <sub>T</sub> (µg•h/ml)	11,0 11,2 (17)	10,3 10,5 (17)	106,6	102,9-110,3 103,4-110,8
ASC <sub>I</sub> (µg•h/ml)	11,3 11,5 (17)	10,7 10,9 (17)	107,1	99,1-119,0
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,24 4,41 (28)	3,91 4,10 (30)	108,6	
T <sub>max</sub> (h)*	1,68 (64)	1,97 (57)	–	
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,17 (16)	1,12 (15)	–	

\* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.  
 \*\* Basé sur la moyenne des moindres carrés.  
 † CLAVULIN<sup>®</sup>-250, fabriqué par SmithKline Beecham, a été acheté au Canada.

Amoxicilline-acide clavulanique (dose : 250 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique)				
Données d'observation – à jeun				
Se rapporte à l'acide clavulanique				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	AMOXI-CLAV à 250/125 mg	CLAVULIN <sup>®</sup> -250†		
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	4 435 4 918 (41)	4 541 4 909 (39)	94,3	81,8-108,9
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	4 579 5 055 (40)	4 684 5 041 (38)	94,5	82,2-108,7 86,4-119,4
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2 230 2 528 (46)	2 111 2 342 (44)	101,5	
T <sub>max</sub> (h)*	1,10 (20)	1,22 (22)	–	
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,15 (16)	1,11 (16)	–	

\* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.  
\*\* Basé sur la moyenne des moindres carrés.  
† CLAVULIN<sup>®</sup>-250, fabriqué par SmithKline Beecham, a été acheté au Canada.

On a effectué une étude de biodisponibilité comparative auprès de 26 volontaires adultes en bonne santé, de sexe masculin, à jeun. La vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique ont été mesurées et comparées après l'administration d'une seule dose par voie orale de CLAVULIN-500F à 500/125 mg ou d'AMOXI-CLAV en comprimés à 500 mg/125 mg. Le tableau suivant présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés :

Amoxicilline-acide clavulanique (dose : 500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique)				
Données d'observation – à jeun				
Se rapporte à l'amoxicilline				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	AMOXI-CLAV à 500/125 mg	CLAVULIN®-500F†		
ASC <sub>T</sub> (µg•h/ml)	21,2	20,7	102,0	98,2-106,0
	21,4 (15)	21,1 (18)		
ASC <sub>I</sub> (µg•h/ml)	21,5	21,1	102,1	98,3-106,0
	21,8 (15)	21,4 (18)		
C <sub>max</sub> (µg/ml)	7,45	7,65	97,4	
	7,66 (23)	7,86 (23)		
T <sub>max</sub> (h)*	2,01 (51)	1,69 (31)	–	
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,08 (12)	1,10 (16)	–	

\* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.  
\*\* Basé sur la moyenne des moindres carrés.  
† CLAVULIN®-500F fabriqué par SmithKline Beecham, a été acheté au Canada.



Amoxicilline-acide clavulanique (dose : 500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique)				
Données d'observation – à jeun				
Se rapporte à l'acide clavulanique				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	AMOXI-CLAV à 500/125 mg	CLAVULIN <sup>®</sup> -500F†		
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	6 012 6 233 (27)	5 840 6 103 (30)	102,9	89,8-117,9
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	6 134 6 357 (27)	5 973 6 236 (30)	102,7	89,8-117,5
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 217 3 315 (24)	2 998 3 087 (24)	107,3	95,6-120,5
T <sub>max</sub> (h)*	1,07 (22)	1,13 (26)	–	
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,02 (13)	0,98 (16)	–	

\* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.  
\*\* Basé sur la moyenne des moindres carrés.  
† CLAVULIN<sup>®</sup>-500F fabriqué par SmithKline Beecham, a été acheté au Canada.

On a effectué une étude de biodisponibilité comparative auprès de 42 volontaires adultes en bonne santé, de sexe masculin, à jeun. La vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique ont été mesurées et comparées après l'administration d'une seule dose par voie orale de CLAVULIN-875 ou d'AMOXI-CLAV en comprimés à 875 mg/125 mg. Le tableau suivant présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés :

Amoxicilline-acide clavulanique (dose : 875 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique)				
Données d'observation – à jeun				
Se rapporte à l'amoxicilline				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	AMOXI-CLAV à 875/125 mg	CLAVULIN®-875†		
ASC <sub>T</sub> (µg•h/ml)	31,6 32,0 (18)	29,8 30,6 (21)	105,4	99,7-111,4
ASC <sub>I</sub> (µg•h/ml)	32,3 32,8 (18)	30,7 31,4 (20)	105,5	99,9-111,5 89,4-106,4
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,84 10,2 (28)	10,1 10,6 (31)	97,5	
T <sub>max</sub> (h)*	2,30 (52)	1,89 (56)	–	
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,15 (16)	1,16 (16)	–	

\* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.  
 \*\* Basé sur la moyenne des moindres carrés.  
 † CLAVULIN®-875, fabriqué par SmithKline Beecham, a été acheté au Canada.

Amoxicilline-acide clavulanique (dose : 875 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique)				
Données d'observation – à jeun				
Se rapporte à l'acide clavulanique				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	AMOXI-CLAV à 875/125 mg	CLAVULIN <sup>®</sup> -875†		
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	6 368 6 909 (36)	6 374 6 886 (35)	100,1	87,2-114,8
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	6 522 7 048 (35)	6 535 7 030 (35)	100,0	87,7-114,0
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 249 3 549 (33)	3 038 3 392 (40)	107,3	91,3-126,2
T <sub>max</sub> (h)*	1,09 (35)	1,30 (49)	–	
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,46 (13)	1,44 (21)	–	
* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				
** Basé sur la moyenne des moindres carrés.				
† CLAVULIN <sup>®</sup> -875, fabriqué par SmithKline Beecham, a été acheté au Canada.				

## MICROBIOLOGIE

Dans la liste ci-dessous, les organismes sont classés selon leur sensibilité *in vitro* à l'amoxicilline-clavulanate principalement en fonction des études publiées entre 2001 et 2011.

**Tableau 3 Sensibilité *in vitro* des micro-organismes à l'amoxicilline-clavulanate**

Un astérisque (*) indique qu'une efficacité clinique à l'amoxicilline-clavulanate a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques. Les organismes qui ne produisent pas de $\beta$ -lactamase sont suivis du symbole « † ». Si un isolat est sensible à l'amoxicilline, il peut être considéré comme étant sensible à l'amoxicilline-clavulanate.
<b>Espèces généralement sensibles</b>
<b>Micro-organismes aérobies Gram positif :</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> †
<i>Streptococcus agalactiae</i> †
<i>Streptococcus spp.</i> (autre $\beta$ -hémolytique) †
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)*
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (sensible à la méthicilline)
Staphylocoque négatif quant à la coagulase (sensible à la méthicilline)

<p><b><u>Micro-organismes aérobies Gram négatif :</u></b>  <i>Haemophilus influenzae*</i>  <i>Haemophilus parainfluenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis*</i>  <i>Pasteurella multocida</i>  <i>Proteus mirabilis</i></p>
<p><b><u>Micro-organismes anaérobies Gram positif :</u></b>  <i>Clostridium spp.</i>  <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
<p><b><u>Micro-organismes anaérobies Gram négatif :</u></b>  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Fusobacterium spp.</i>  <i>Porphyromonas spp.</i>  <i>Prevotella spp.</i></p>
<p><b>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut s'avérer problématique</b></p>
<p><b><u>Micro-organismes aérobies Gram positif :</u></b>  <i>Streptococcus pneumoniae†</i>  Streptocoques non groupables</p>
<p><b><u>Micro-organismes aérobies Gram négatif :</u></b>  <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></p>
<p><b><u>Micro-organismes anaérobies Gram négatif :</u></b>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Bacteroides spp.</i>  <i>Bacteroides thetiotamicron</i></p>
<p><b>Micro-organismes intrinsèquement résistants</b></p>
<p><b><u>Micro-organismes aérobies Gram positif :</u></b>  <i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><b><u>Micro-organismes aérobies Gram négatif :</u></b>  <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></p>

## Épreuve de sensibilité

### Critères d'interprétation des épreuves de dilution et de diffusion en gélose

La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et les résultats des épreuves de diffusion sur disque doivent être interprétés selon le tableau 4 et sont fondés sur les méthodes CLSI (CLSI M7-A9<sup>10</sup> et M2-A10<sup>11</sup>). Le mode de dilution recommandé utilise une proportion constante d'amoxicilline-clavulanate de potassium de 2:1 dans tous les tubes à essai contenant diverses quantités d'amoxicilline. La CMI est exprimée sous forme de concentration d'amoxicilline en présence d'acide clavulanique et à une constante de 2 parties d'amoxicilline pour 1 partie d'acide clavulanique. La méthode du disque consiste à utiliser des disques de papier imprégnés de 30 µg d'amoxicilline-clavulanate de potassium (20 µg d'amoxicilline plus 10 µg de clavulanate de potassium).

Un rapport S (sensibilité) indique que l'agent antimicrobien est susceptible d'inhiber la croissance de l'agent pathogène si le composé antimicrobien dans le sang atteint la concentration généralement réalisable. Un rapport I (intermédiaire) indique que le résultat devrait être considéré comme étant équivoque et, si le micro-organisme n'est pas entièrement sensible à d'autres agents antimicrobiens cliniquement possibles, le test devrait être répété. Cette catégorie laisse supposer une applicabilité clinique au niveau des parties du corps où le médicament se concentre physiologiquement ou dans les situations où de fortes doses d'antimicrobien peuvent être utilisées. Cette catégorie fournit également une zone tampon empêchant de petits facteurs non maîtrisés de causer d'importantes divergences d'interprétation. Un rapport R (résistant) indique que l'agent antimicrobien n'est pas susceptible d'inhiber la croissance de l'agent pathogène si le composé antimicrobien dans le sang atteint la concentration généralement réalisable; on devrait alors opter pour un autre traitement.

Agent pathogène	Critères d'interprétation des résultats d'épreuves de sensibilité pour l'amoxicilline-clavulanate de potassium					
	Concentration minimale inhibitrice (µg/ml)			Diffusion sur disque (diamètre de la zone en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Haemophilus influenzae</i> (remarque 1)	≤ 4/2	Sans objet (S/O)	≥ 8/4	≥ 20	S/O	≤ 19
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	≥ 18	14 à 17	≤ 13
<i>Staphylococcus aureus</i> (remarque 2)	≤ 4/2	S/O	≥ 8/4	≥ 20	S/O	≤ 19
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (isolats non associés à la méningite)	≤ 2/1	4/2	≥ 8/4	(remarque 3)		

Remarque 1 : Les isolats de *H. influenzae* résistants à l'ampicilline et  $\beta$ -lactamase-négatifs doivent être considérés comme étant résistants à l'amoxicilline-clavulanate de potassium.

Remarque 2 : *Staphylococci* qui sont sensibles à l'amoxicilline-clavulanate de potassium, mais résistants à la méthicilline ou à l'oxacilline, doivent être considérés comme étant résistants.

Remarque 3 : La sensibilité de *S. pneumoniae* doit être déterminée au moyen d'un disque d'oxacilline à 1  $\mu$ g. Les isolats qui présentent une zone  $\geq 20$  mm avec l'oxacilline sont sensibles à l'amoxicilline-clavulanate de potassium. Une CMI de l'amoxicilline-clavulanate de potassium devrait être déterminée sur les isolats de *S. pneumoniae* qui présentent une zone  $\leq 19$  mm avec l'oxacilline.

### Valeurs de référence du contrôle de la qualité

Les tests de sensibilité normalisés nécessitent l'utilisation de micro-organismes de contrôle de la qualité afin de déterminer le rendement de ces épreuves.

Les résultats du contrôle de la qualité prévus fondés sur la CMI CLSI et les méthodes de diffusion sur disque font l'objet du tableau 5 (CLSI M100-S21<sup>12</sup>).

Tableau 5	Valeurs de référence du contrôle de la qualité acceptables pour l'amoxicilline-clavulanate de potassium	
	Organisme de contrôle de la qualité	Intervalle de concentration minimale inhibitrice ( $\mu$ g/ml)
<i>Escherichia coli</i> ATCC <sup>®</sup> 35218 ( <i>H. influenzae</i> – contrôle de la qualité [remarque 1])	4/2 à 16/8	17 à 22
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	2/1 à 8/4	18 à 24
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	2/1 à 16/8	15 à 23
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12/0,06 à 0,5/0,25	S/O
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	S/O	28 à 36
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03/0,015 à 0,12/0,06	S/O

® ATCC est une marque déposée de l'ATCC (American Type Culture Collection).

Remarque 1 : Au cours de l'utilisation du milieu d'essai *Haemophilus* (HTM)

## PHARMACOLOGIE

Qu'ils soient administrés séparément ou sous forme d'amoxicilline-acide clavulanique, il n'y a pas de différence significative dans l'absorption de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique.

### Adultes

Quelques paramètres pharmacocinétiques et l'excrétion urinaire de deux préparations d'amoxicilline-clavulanate de potassium figurent aux tableaux 6 et 7.

**Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques**

Paramètre*	Amoxicilline-acide clavulanique Comprimés à 250 mg		Amoxicilline-acide clavulanique Comprimés à 500 mg	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,45 ± 0,91	2,27 ± 0,76	7,66 ± 1,65	2,33 ± 0,73
T <sub>max</sub>	1,39 ± 40,65	1,08 ± 0,32	1,35 ± 0,31	1,22 ± 0,40
ASC (µg/ml.h)	11,39 ± 1,60	4,73 ± 1,67	20,15 ± 3,31	5,24 ± 1,63

\* C<sub>max</sub> : Concentration sérique maximale ± É-T

T<sub>max</sub> : Temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale ± É-T

ASC : Aire sous la courbe ± É-T

**Tableau 7 Excrétion urinaire d'amoxicilline (mg) et d'acide clavulanique (mg)**

Période de recueil	Amoxicilline-acide clavulanique Comprimés à 250 mg		Amoxicilline-acide clavulanique Comprimés à 500 mg	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
0 à 2 heures	77,72 ± 44,69	19,71 ± 15,00	228,84 ± 141,87	18,07 ± 8,47
2 à 4 heures	65,00 ± 40,65	11,22 ± 7,77	131,41 ± 63,93	11,76 ± 5,99
4 à 6 heures	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
% d'excrétion	63,5 %	26,5 %	78,3 %	26,6 %

Remarque : L'excrétion est exprimée en fonction du principe actif.

On a comparé le profil pharmacocinétique de 24 heures de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique suivant l'administration de comprimés d'amoxicilline et d'acide clavulanique à 875 mg toutes les 12 heures, de comprimés d'amoxicilline et d'acide clavulanique à 500 mg toutes les 8 heures, de comprimés d'amoxicilline et d'acide clavulanique à 500 mg toutes les 12 heures et de comprimés d'amoxicilline et d'acide clavulanique à 250 mg toutes les 8 heures avec un léger repas chez des sujets en santé. Certains paramètres pharmacocinétiques pour ces préparations apparaissent dans le tableau 8.

**Tableau 8 Concentrations plasmatiques d'amoxicilline et d'acide clavulanique**

Dose* et posologie	ASC <sub>0-24 h</sub> (µg/ml.h) ± écart-type		Concentration plasmatique maximale moyenne† (µg/ml) ± écart-type	
	amoxicilline	acide clavulanique	amoxicilline	acide clavulanique
(amoxicilline-acide clavulanique)				
250/125 mg 3 f.p.j.	26,77 ± 4,56	12,63 ± 3,25	3,32 ± 1,12	1,47 ± 0,70
500/125 mg 2 f.p.j.	33,43 ± 6,76	8,60 ± 1,95	6,51 ± 1,41	1,75 ± 0,61
500/125 mg 3 f.p.j.	53,35 ± 8,87	15,72 ± 3,86	7,19 ± 2,26	2,40 ± 0,83
875/125 mg 2 f.p.j.	53,52 ± 12,31	10,16 ± 3,04	11,64 ± 2,78	2,18 ± 0,99

\* Administré au début d'un repas léger.

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

L'aire sous la courbe (0-24 h) pour l'amoxicilline était comparable entre les posologies d'amoxicilline-acide clavulanique à 875 mg à 2 f.p.j. et d'amoxicilline-acide clavulanique à 500 mg à 3 f.p.j. et entre les posologies d'amoxicilline-acide clavulanique à 500 mg à 2 f.p.j. et d'amoxicilline-acide clavulanique à 250 mg à 3 f.p.j. Bien que les valeurs T<sub>CMI</sub> (temps au-delà de la CMI de 1 µg/ml) étaient légèrement réduites avec la posologie à 2 f.p.j., aucune différence n'a été observée au chapitre de la demi-vie ou de la C<sub>max</sub> après normalisation des doses d'amoxicilline et d'acide clavulanique.

La demi-vie de l'amoxicilline est de 1,2 heure lorsqu'elle est administrée seule et de 1,3 heure lorsqu'elle est administrée sous forme d'amoxicilline-acide clavulanique. La demi-vie de l'acide clavulanique seul est de 1,0 heure. Le temps au-delà de la concentration minimale inhibitrice de 1,0 µg/ml pour l'amoxicilline s'est avéré similaire après l'administration de schémas à 2 f.p.j. et à 3 f.p.j. correspondants d'amoxicilline-acide clavulanique chez des enfants.

L'administration simultanée de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline, mais ne retarde pas celle de l'acide clavulanique.

Aucun des deux composants de l'amoxicilline-acide clavulanique ne se lie fortement aux protéines; on a déterminé que seulement environ 30 % de l'acide clavulanique et environ 20 % de l'amoxicilline se lient aux protéines du sérum humain.



## Enfants

Les concentrations plasmatiques d'amoxicilline et d'acide clavulanique suivant l'administration orale d'une seule dose d'une suspension contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans un rapport de 4:1 figurent au tableau 9 ci-dessous.

**Tableau 9 Concentrations plasmatiques moyennes d'amoxicilline et d'acide clavulanique**

Nombre d'enfants	Âge moyen (ans)	Médicament	Dose* (mg/kg)	Concentrations plasmatiques moyennes (µg/ml) en fonction du temps écoulé (h) après l'ingestion d'une dose					
				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 contenant 6,6 mg/kg d'amoxicilline et 1,7 mg/kg d'acide clavulanique équivaut à un tiers de la dose quotidienne de 25 mg/kg de la suspension orale d'amoxicilline-acide clavulanique (rapport de 4:1). Une dose unique contenant 13,3 mg/kg d'amoxicilline et 3,3 mg/kg d'acide clavulanique équivaut à un tiers de la dose quotidienne de 50 mg/kg de la suspension orale d'amoxicilline-acide clavulanique (rapport de 4:1).

On peut voir au tableau 10, ci-dessous, quelques paramètres pharmacocinétiques pour ces enfants.

**Tableau 10 Paramètres pharmacocinétiques**

Nombre d'enfants	Médicament	Dose* (mg/kg)	Demi-vie plasmatique (h)	ASC (µg/ml.h)	Volume de distribution (ml/kg)	Volume de distribution (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
17	amoxicilline	6,6	1,25	6,11	1 950	504
	acide clavulanique	1,7	1,10	1,66	1 622	478
17	amoxicilline	13,3	1,46	12,90	2 172	481
	acide clavulanique	3,3	1,17	3,54	1 575	435

Les profils pharmacocinétiques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique à l'état d'équilibre ont été comparés après l'administration de la suspension orale d'amoxicilline-acide clavulanique à raison de 45/6,4 mg/kg/jour (rapport de 7:1) toutes les 12 heures et de 40/10 mg/kg/jour (rapport de 4:1) toutes les 8 heures chez des enfants âgés de 1 mois à 12 ans. La cinétique d'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique administrés à 2 f.p.j. et à 3 f.p.j. chez les enfants de 4 mois ou plus était semblable à celle notée chez les adultes. Cependant, chez les enfants de moins de 4 mois, la demi-vie était retardée en raison de l'immaturation relative de la fonction rénale chez ces nourrissons.

## TOXICOLOGIE

### Toxicologie aiguë

Les niveaux de toxicité aiguë du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium, dans des rapports de 2:1 et de 4:1, ont été déterminés chez des souris et des rats à qui l'on a administré le médicament par voie orale et par voie intraveineuse. Le tableau 11, ci-dessous, indique les doses létales (DL<sub>50</sub>).

**Tableau 11 Toxicité aiguë**

Espèce	Voie	Sexe	Proportion des composés	DL <sub>50</sub> (mg/kg)**
Rats	Orale	M	2:1	> 5 000
		F	2:1	> 5 000
Souris	Orale	M	2:1	> 5 000
		F	2:1	> 5 000
Rats	Orale	M	4:1	> 5 000
		F	4:1	> 5 000
Souris	i.v.	M	4:1	1 850
		F	4:1	1 960
	Orale	M	4:1	> 5 000
		F	4:1	> 5 000
i.v.	M	4:1	1 715–2 450*	
	F	4:1	1 715–2 450*	

\* quantité estimée

\*\* dose létale calculée en fonction de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique

Tous les animaux sont restés en observation pendant 14 jours. Au début, les fèces des rats avaient une consistance molle, mais elles sont redevenues normales avant la fin de la période d'observation. Toutes les souris ont manifesté des réactions légères et reliées à la dose, qui ont duré jusqu'à 72 heures dans certains cas, mais leur état est resté satisfaisant pendant le reste de l'étude. Les animaux traités par voie intraveineuse qui ont survécu ont eu de légères convulsions et une démarche anormale 2 à 3 minutes après l'injection. Ceux qui n'ont pas survécu sont entrés immédiatement en convulsions et sont morts en moins d'une minute.

La toxicité aiguë du clavulanate de potassium administré par voie orale a été déterminée chez des rats âgés de 4 jours. La DL<sub>50</sub> a été de 1 360 mg/kg. Cette dernière se compare à une DL<sub>50</sub> de plus de 10 000 mg/kg pour les rats adultes. Une perte de poids, de la diarrhée et de la distension abdominale ont été souvent observées chez ces rats nouveau-nés.

## **Toxicité subaiguë**

### **Rats**

Pendant quatre semaines, trois groupes de rats, chacun composé de 10 mâles et de 10 femelles, ont reçu par gavage oral du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium formulé dans un rapport de 2:1 et à des doses à 20/10, à 60/30 ou à 180/90 mg/kg par jour. Un quatrième groupe a servi de témoin. On a surveillé l'état général des animaux et procédé aux analyses de laboratoire. On a fait des observations post-mortem et des analyses histopathologiques. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Mise à part l'observation de fèces légèrement molles chez tous les groupes traités, les rats n'ont manifesté aucun signe clinique indésirable. Les groupes traités et le groupe témoin ont pris du poids de façon similaire et ont consommé une quantité comparable de nourriture.

Dans le groupe des mâles qui recevaient la dose la plus forte, la consommation d'eau a augmenté (8 %, 16,3 %, 16,8 % et 12,2 % lors des semaines 1, 2, 3 et 4 respectivement). Les rats femelles ont augmenté leur consommation d'eau de 22 %, 11 % et 13 % respectivement dans les groupes recevant les doses faibles, intermédiaires et fortes. Les paramètres sanguins des groupes testés ont été comparables à ceux du groupe témoin et se sont situés dans les limites normales acceptables. Il y a eu une augmentation statistiquement significative de la diurèse entre le groupe témoin et le groupe des mâles traités à des doses faibles ou à des doses élevées. L'examen macroscopique a révélé une incidence accrue d'agrandissement du cæcum chez tous les groupes traités, particulièrement chez ceux soumis à des doses fortes. Il y a eu une diminution statistiquement significative du poids relatif du foie chez les animaux des deux sexes (-9 %, -14 % et -9 % respectivement pour les groupes mâles traités à des doses élevées, intermédiaires et faibles et -12 %, -16 % et -6 % pour les groupes correspondants de femelles). Le poids relatif moyen du thymus des mâles traités à de fortes doses a également chuté de façon significative de 21 % et le poids relatif du cœur des femelles traitées à des doses intermédiaires a subi une baisse significative de 12 %, en comparaison des témoins. L'examen histologique des reins a révélé une infiltration cellulaire inflammatoire chronique minime chez un certain nombre d'animaux de tous les groupes; elle était associée à la dilatation de certains tubules et à la coloration basophile de l'épithélium cellulaire des tubules.

## Chiens

Du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 ont été administrés par gavage oral en doses quotidiennes à 20/10, à 60/30 et à 180/90 mg/kg pendant 28 jours, à trois groupes de chiens beagle, chacun composé de 2 mâles et de 2 femelles. Un quatrième groupe a servi de témoin. On a surveillé l'état général des animaux et procédé aux analyses de laboratoire. On a fait des observations post-mortem et des analyses histopathologiques. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Les animaux traités par des doses élevées ont aussitôt présenté une hypersalivation et, dans certains cas, des vomissements graves pendant jusqu'à 2 heures et demie après le gavage.

Des vomissements moins graves sont survenus également chez les femelles traitées par des doses intermédiaires. La prise de poids, la consommation de nourriture et d'eau et les paramètres sanguins n'ont pas été modifiés par le traitement. La glycémie des mâles qui recevaient une dose à 60/30 mg/kg par jour de médicament était plus élevée de 25 % le 13<sup>e</sup> jour et de 11 % le 27<sup>e</sup> jour. À la dernière prise de sang, ces deux chiens présentaient une augmentation de l'azote uréique du sang moyen (70 %), des concentrations des protéines totales (5 %) et de l'albumine (10 %). Chez les mâles traités à des doses élevées, les niveaux de protéines totales et d'albumine étaient réduits (de 11 % et de 10 % respectivement) le 27<sup>e</sup> jour. Chez les chiennes traitées par des doses à 180/90 mg/kg par jour, les prises de sang intermédiaires et finales ont révélé une réduction de 4 % des protéines totales et une réduction de 12 % et de 10 % respectivement du taux d'albumine totale.

Tous les groupes traités présentaient une légère baisse des SGOT les 13<sup>e</sup> et 27<sup>e</sup> jours. Un mâle traité à de faibles doses a montré une forte enzymurie et une légère protéinurie. Chez tous les groupes traités, une légère élévation de l'osmolalité et de l'excrétion des électrolytes a été enregistrée. Le groupe des femelles traitées à des doses faibles a présenté une légère élévation des phosphatases alcalines urinaires alors que la capacité de concentration urinaire des animaux testés s'est accrue dans des limites acceptables. Les observations macroscopiques post-mortem n'ont mis en évidence aucun changement lié au traitement. L'examen histologique a révélé que, dans le côlon des deux femelles traitées à des doses élevées, des glandes dilatées étaient devenues manifestes et étaient accompagnées d'une réaction inflammatoire chronique. Ces glandes dilatées, pour l'un des deux chiens, étaient de plus localisées dans le côlon et la muqueuse duodénale. Aucun autre changement n'a été observé qui aurait pu être lié au médicament testé.

## Toxicité chronique

### Rats

Du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 ont été administrés par gavage oral, en doses quotidiennes de 20/10, de 40/20, de 100/50 et de 800/400 mg/kg pendant 26 semaines, à quatre groupes de rats Sprague-Dawley, chacun composé de 15 mâles et de 15 femelles. Un cinquième groupe a servi de témoin. Cinq mâles et cinq femelles ont été ajoutés au groupe témoin et au groupe traité à des doses élevées afin d'observer l'effet produit par la suppression du médicament. Après la période de traitement, on a cessé pendant 4 semaines d'administrer le médicament aux 5 mâles et 5 femelles du groupe témoin et à ceux du groupe traité à des doses élevées, puis on les a sacrifiés. On a surveillé l'état général des animaux et procédé aux analyses de laboratoire. On a fait des observations post-mortem et des analyses histopathologiques.

Il y a eu quatre décès pendant la période de traitement : un mâle et deux femelles appartenant au groupe qui recevait une dose quotidienne de 20/10 mg/kg et une femelle du groupe dont la dose était de 40/20 mg/kg par jour. Aucun décès n'est survenu pendant la période de suppression du médicament. Immédiatement après le traitement, on a observé une réaction de salivation chez les mâles et les femelles traités à des doses élevées. Chez les mâles à qui on a administré une dose quotidienne de 800/400 mg/kg, on a enregistré un gain de poids de 21 % inférieur à partir de la 3<sup>e</sup> semaine et un gain de poids de 10 % inférieur pour le groupe de mâles qui recevait une dose quotidienne de 100/50 mg/kg. Le groupe de femelles qui recevait une dose quotidienne de 800/400 mg/kg a connu un gain de poids inférieur de 62 % à partir de la 13<sup>e</sup> semaine.

Une diminution du volume urinaire (de 30 % chez les mâles et de 54 % chez les femelles) a été observée dans le groupe qui a reçu la dose quotidienne à 800/400 mg/kg. On a remarqué une augmentation statistiquement significative de l'osmolalité chez les femelles traitées à la dose la plus élevée par rapport au groupe témoin.

Les analyses de sang ont démontré une augmentation du nombre total de leucocytes accompagnée d'une augmentation des lymphocytes chez les mâles du groupe recevant des doses élevées. Ce même groupe a montré une diminution du temps de céphaline activé alors qu'on a observé, à différents moments du traitement chez les mâles traités à des doses de 800/400, de 100/50 ou de 40/20 mg/kg par jour et après 24 semaines chez tous les mâles traités, une baisse, non liée à la dose, du temps de prothrombine. À la fin de la période de suppression du médicament, tous les paramètres avaient des valeurs semblables à celles notées chez le groupe témoin. Chez les mâles traités à des doses quotidiennes de 800/400 mg/kg, les analyses de sang ont révélé une baisse de l'albumine sérique (5-16 %) et une augmentation du taux de globulines (16-30 %) au cours des 12<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaines, s'accompagnant d'une baisse du rapport A/G.

Un effet semblable a été observé pendant la 24<sup>e</sup> semaine chez les mâles traités à des doses quotidiennes de 100/50 mg/kg. Les femelles qui ont reçu des doses élevées ont eu des taux de globulines et un rapport A/G comparables à ceux enregistrés dans le groupe témoin. Cependant, le taux de protéines totales ainsi que le taux d'albumine sérique ont été plus bas que dans le groupe témoin. À la fin de la période de suppression du médicament, la seule différence entre les groupes traités et le groupe témoin était la réduction des protéines sériques totales, observée seulement chez les femelles.

Lors de l'autopsie, on a remarqué dans l'estomac un renflement important en forme de crête chez presque tous les rats qui ont reçu des doses élevées et chez un mâle du groupe traité par une dose quotidienne de 100/50 mg/kg. On a constaté aussi chez tous les groupes traités une dilatation du cæcum en fonction de la dose reçue. On n'a pas observé ces changements morphologiques chez les animaux autopsiés à la fin de la période de suppression du traitement. Chez tous les rats traités à des doses élevées, une augmentation sensible du poids du foie (de 40 % chez les mâles et de 22 % chez les femelles) a été enregistrée, accompagnée, dans le cas des femelles, d'une augmentation de 23 % du poids de la rate et, dans le cas des mâles, d'une augmentation de 10 % du poids des reins. Dans le groupe traité avec la dose quotidienne la plus élevée, une augmentation de 30 % du poids du foie chez les femelles et une augmentation de 26 % du poids des reins chez les mâles ont été notées à la fin de la période de suppression du traitement. Chez les rats des deux sexes traités à des doses élevées, on a pu observer au microscope des effets liés au traitement tels que l'hypertrophie des hépatocytes dans la région centrale du foie et au centre des lobes hépatiques, l'hyperplasie de l'épithélium non glandulaire de l'estomac au site du renflement en forme de crête et l'élargissement de la lumière du cæcum. Le seul changement qui a persisté après la période de suppression du traitement a été l'hypertrophie des hépatocytes chez tous les mâles traités.

Une étude semblable a démontré qu'en utilisant seulement l'acide clavulanique on arrivait, avec des doses identiques, aux mêmes résultats que ceux que nous venons de décrire.

## **Chiens**

Pendant 26 semaines, quatre groupes de chiens beagle, chacun composé de 4 mâles et de 4 femelles, ont reçu par gavage oral du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1, à des doses de 10/5, de 20/10, de 40/20 ou de 100/50 mg/kg par jour. Un cinquième groupe a servi de témoin. Trois mâles et trois femelles ont été ajoutés au groupe témoin et au groupe traité à des doses élevées afin d'observer l'effet produit par la suppression du médicament. Après la période de traitement, on a cessé d'administrer le médicament pendant 30 jours aux deux groupes, puis on les a sacrifiés. On a surveillé l'état général des animaux et procédé aux analyses de laboratoire. On a fait des observations post-mortem et des analyses histopathologiques.

Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Une salivation et des vomissements parfois teintés de sang (1 ml) ont été observés dans les groupes soumis à la dose élevée. Une faible incidence de sang dissimulé dans les selles a été observée tant chez les animaux du groupe témoin que chez les animaux traités, mais l'incidence la plus élevée est apparue dans le groupe traité depuis trois mois à l'aide d'une dose quotidienne élevée. La présence de granulations anormales dans des neutrophiles a été remarquée le plus souvent chez les animaux ayant reçu des doses élevées.

Pendant le traitement, on pouvait observer à certaines occasions une élévation de 8 % à 29 % de la glycémie chez tous les mâles traités et chez les femelles recevant des doses faibles ou fortes, comparativement au groupe témoin. Pareillement, chez les mâles et les femelles traités par de fortes doses, une baisse de 9 % à 13 % des protéines totales a été enregistrée occasionnellement pendant le traitement. La valeur absolue de ces deux derniers paramètres est demeurée dans les limites normales pour les chiens beagles.

Plus souvent chez les groupes traités que chez le groupe témoin, on a remarqué des rougeurs et des pétéchies sur la muqueuse de l'antre pylorique, des taches blanches dans le foie et des filets blancs le long des jonctions entre le cortex et la partie médullaire des reins. À la fin de la période de rétablissement, les changements rénaux et quelques effets gastro-intestinaux persistaient. Les études histopathologiques ont révélé des changements hépatiques et rénaux caractérisés par la disparition totale ou partielle du glycogène cytoplasmique, ou par la vacuolisation des tubules. Les changements hépatiques et rénaux remarqués chez les chiens sacrifiés après un traitement de 6 mois n'ont pas été observés chez les animaux auxquels on a alloué une période de suppression du traitement. L'examen histopathologique du tractus gastro-intestinal a révélé une congestion des capillaires et une extravasation plus ou moins prononcée des érythrocytes dans la muqueuse superficielle du fundus et du pylore chez tous les chiens traités et chez le groupe témoin.

Une étude semblable a démontré qu'en utilisant seulement l'acide clavulanique on arrivait, avec des doses identiques, aux mêmes résultats que ceux que nous venons de décrire.

## **Études de reproduction**

### **Fertilité et capacité reproductrice en général**

Du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 ont été administrés par gavage oral à trois groupes de rats, chacun composé de 24 mâles et 24 femelles, en doses quotidiennes de 20/10, de 100/50 ou de 800/400 mg/kg. Un quatrième groupe a servi de témoin. Les rats mâles ont reçu une dose quotidienne pendant au moins 63 jours avant l'accouplement et jusqu'au moment du sevrage des petits, soit 21 jours après leur naissance. Les rats femelles ont reçu le traitement pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au moment du sevrage ou jusqu'à la fin de leur gestation si elles ont subi une césarienne. Au 20<sup>e</sup> jour de gestation, on a sacrifié 10 femelles par groupe après leur avoir fait subir une césarienne et on a permis aux 14 femelles qui restaient dans chaque groupe de mettre bas d'une façon normale. Deux mâles traités à des doses élevées sont décédés, l'un dans la 11<sup>e</sup> semaine d'étude et l'autre dans la 15<sup>e</sup>. L'autopsie a révélé une occlusion du cæcum pour le premier et une hémorragie pulmonaire pour le second. Chez les mâles traités par de fortes doses, des effets tels qu'un léger accroissement de la respiration sifflante et de la chute des poils, une baisse de 21 % de l'augmentation moyenne du poids corporel et une augmentation modérée de la fréquence des selles molles ont pu être liés au traitement.

Les femelles recevant une dose quotidienne de 100/50 mg/kg ou de 800/400 mg/kg ont subi une légère augmentation de la chute des poils. D'après le taux de gestation et la durée de la gestation, le traitement ne semble pas avoir altéré la fertilité et la capacité reproductrice générale. Le poids moyen des petits des deux sexes des rats traités par une dose quotidienne de 100/50 mg/kg était statistiquement plus élevé en comparaison du groupe témoin. On a observé pour chaque mère une diminution non statistiquement significative du nombre de fœtus viables, du nombre total de nidations et de la taille des corps jaunes, qui semblait dépendre de la dose de médicament. Deux fœtus de la première génération de rats ayant reçu une dose de 800/400 mg/kg par jour ont présenté des malformations : l'un, une omoplate mal formée et l'autre une queue filiforme et un petit anus. Le traitement n'a pas provoqué d'effets indésirables quant au nombre de petits par portée, aux pertes fœtales, au développement et au comportement des petits.

Une étude semblable a démontré qu'en utilisant seulement l'acide clavulanique on arrivait, avec des doses identiques, à des résultats semblables à ceux cités plus haut, à l'exception de deux fœtus, issus du groupe traité par une dose quotidienne de 400 mg/kg, qui étaient atteints de scoliose.

### **Tératologie**

On a fait s'accoupler trois groupes de 30 femelles. Du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation, elles ont reçu du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1, en doses quotidiennes de 20/10, de 100/50 ou de 800/400 mg/kg. Un quatrième groupe a servi de témoin. Au 20<sup>e</sup> jour de gestation, on a sacrifié 20 femelles par groupe et on a procédé à une césarienne; on a laissé les 10 femelles restantes par groupe mettre bas d'une façon normale. On a constaté le décès d'une mère du groupe traité par une dose quotidienne de 100/50 mg/kg, pourtant sa morphologie interne était normale. L'observation des femelles en gestation a révélé que tous les groupes traités subissaient une chute des poils liée à la dose reçue, une réduction (11-23 %) du gain pondéral moyen entre les 6<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> jours de gestation, et une diminution de la consommation de nourriture. On a observé chez tous les groupes traités une légère augmentation des cas où la nidation ne s'est pas produite, mais celle-ci n'était ni statistiquement significative ni reliée à la dose reçue. Le taux de gestation, le nombre de petits par portée, le nombre de fœtus perdus et le poids moyen des petits n'ont pas été modifiés par le traitement.

L'incidence de la déviation des côtes est liée à la dose et on a observé trois cas de scoliose dans les groupes traités par des doses quotidiennes de 100/50 et de 800/400 mg/kg. Parmi les autres anomalies notées chez les petits, citons des sternèbres surnuméraires (1 petit), de nombreuses pétéchiés sur l'estomac et des sternèbres déplacées (1 petit), une fissure labiale et plusieurs anomalies du squelette (vertèbres, côtes, boîte crânienne et sternum) (1 petit).

Une étude semblable a démontré qu'en utilisant seulement l'acide clavulanique on observait, avec des doses identiques, des résultats semblables aux résultats susmentionnés de même qu'une réduction de l'ossification liée à la dose reçue et une baisse statistiquement significative du poids corporel moyen des petits.

### **Études périnatales et postnatales**

À partir du 15<sup>e</sup> jour de gestation, pendant la lactation et jusqu'au 21<sup>e</sup> jour après la mise bas, trois groupes de 20 rates en gestation ont reçu par gavage oral du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans un rapport de 2:1 en doses quotidiennes de 20/10, de 100/50 ou de 800/400 mg/kg. Un quatrième groupe a servi de témoin. Aucun décès n'a été observé chez les mères, mais, du 15<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation et du 1<sup>er</sup> au 4<sup>e</sup> jour de lactation, il y a eu une légère diminution (17 %) du poids corporel moyen des mères du groupe traité par des doses quotidiennes de 800/400 mg/kg. On a observé 6 décès chez les petits : 5 dont les mères étaient traitées à des doses quotidiennes de 100/50 mg/kg et 1 dont la mère était traitée à des doses quotidiennes de 800/400 mg/kg. Une réduction significative sur le plan statistique du nombre moyen des nouveau-nés viables par portée a été enregistrée dans le groupe traité par des doses élevées.



Les 4<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> jours de lactation, une augmentation de la mortalité significative sur le plan statistique a été observée chez les petits des rates traitées par des doses quotidiennes de 100/50 mg/kg et une légère augmentation de la mortalité, non significative sur le plan statistique a été enregistrée aussi chez les petits des rates qui recevaient des doses de 800/400 mg/kg par jour. L'accouplement des animaux de la première génération, issus des mères traitées par des doses quotidiennes de 800/400 mg/kg, a révélé une diminution statistiquement significative du nombre de nidations et de la taille des corps jaunes par rapport au groupe témoin. Chez tous les groupes traités comparativement au groupe témoin, les paramètres des petits de la première génération n'ont révélé aucune autre différence biologique importante ni aucune tendance reliée à la dose quant aux observations des portées, aux indices de comportement et de développement, aux réactions neuropharmacologiques ou à la capacité reproductrice.

Une étude semblable a démontré qu'en administrant seulement l'acide clavulanique, on obtenait, avec des doses identiques, des effets semblables sur la maternité. Dans la première génération, un petit, issu d'animaux du groupe traité à des doses de 50 mg/kg par jour, et un petit, issu d'animaux traités à des doses de 400 mg/kg par jour, ont présenté des côtes rudimentaires bilatérales et un petit, issu d'animaux du groupe traité avec des doses de 400 mg/kg par jour, était hydrocéphale et avait des côtes rudimentaires bilatérales.

## RÉFÉRENCES OU BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

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):337-362.
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;222-230.
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):350-352.
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. Rd., Suite 1400, Wayne, PA 19087, 2011.
13. Monographie de CLAVULIN<sup>®</sup> (amoxicilline : acide clavulanique), comprimés et suspension orale. GlaxoSmithKline Inc. Numéro de contrôle : 170922. Date de révision : 14 mars 2014.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

<sup>PR</sup> **AMOXI-CLAV**  
Amoxicilline-acide clavulanique  
Comprimés USP

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 d'AMOXI-CLAV. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DU MÉDICAMENT

#### Indications :

AMOXI-CLAV est un antibiotique utilisé pour traiter diverses infections bactériennes, selon ce que détermine votre médecin. Il renferme deux ingrédients médicinaux : le premier est une pénicilline appelée amoxicilline et l'autre est l'acide clavulanique.

#### Mode d'action :

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

#### Contre-indications :

N'utilisez pas AMOXI-CLAV 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 d'AMOXI-CLAV;
- 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 AMOXI-CLAV;
- vous êtes atteint ou votre médecin croit que vous êtes atteint de mononucléose infectieuse.

#### Ingrédient médicinal :

AMOXI-CLAV sous forme de comprimés contient les ingrédients médicinaux suivants : trihydrate d'amoxicilline et clavulanate de potassium.

#### Ingrédients non médicinaux :

AMOXI-CLAV contient les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane (comprimés).

#### Formes pharmaceutiques offertes :

##### Comprimés :

amoxicilline-acide clavulanique à 250/125 mg  
amoxicilline-acide clavulanique à 500/125 mg  
amoxicilline-acide clavulanique à 875/125 mg

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre AMOXI-CLAV, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou votre enfant :

- 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 d'AMOXI-CLAV. Si vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique (une éruption cutanée, par exemple) pendant un traitement par un antibiotique, vous devriez en discuter avec votre médecin avant de prendre AMOXI-CLAV;
- voyez apparaître une éruption cutanée durant votre traitement par AMOXI-CLAV. Dans ce cas, cessez de prendre AMOXI-CLAV et parlez-en à votre médecin immédiatement;
- êtes atteint de mononucléose infectieuse et recevez une ordonnance d'AMOXI-CLAV. Veuillez en discuter avec votre médecin avant de prendre AMOXI-CLAV;
- avez des problèmes de foie ou de reins;
- êtes atteint d'un trouble appelé phénylcétonurie (PCU), car AMOXI-CLAV contient de l'aspartame;
- êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- allaitez ou prévoyez le faire. Les pénicillines, y compris l'amoxicilline, passent dans le lait maternel. Discutez-en avec votre médecin;
- prenez une pilule contraceptive, car AMOXI-CLAV peut en réduire l'efficacité.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent entraîner des effets indésirables si vous les prenez en même temps qu'AMOXI-CLAV. Veuillez dire à votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez ou avez pris dernièrement d'autres médicaments ou suppléments, même ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous ou votre enfant prenez ou recevez ces médicaments :

- de l'allopurinol ou du probénécide (pour le traitement de la goutte);
- un anticoagulant (utilisé pour prévenir les caillots sanguins), comme la warfarine;

- du mofétilmycophénolate (un immunosuppresseur).

### BON USAGE DU MÉDICAMENT

#### **Adultes :**

Les adultes doivent habituellement prendre un comprimé AMOXI-CLAV à 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 un comprimé AMOXI-CLAV à 875 mg toutes les 12 heures ou un comprimé AMOXI-CLAV à 500 mg toutes les 8 heures.

#### **Enfants :**

Pour un enfant âgé de 12 semaines (3 mois) et 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	40 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 AMOXI-CLAV pendant 48 à 72 heures de plus, selon votre réponse au traitement.

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

La dose d'AMOXI-CLAV 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 un enfant ne doit pas dépasser celle recommandée pour les adultes. L'enfant pesant plus de 38 kg doit recevoir la posologie recommandée pour les 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 AMOXI-CLAV en même temps qu'un repas, mais le médicament fait 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.

#### **Surdose :**

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### **Dose manquée :**

Si vous ou votre enfant oubliez une dose d'AMOXI-CLAV, 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.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

Effets secondaires très rares pouvant survenir chez les personnes qui prennent AMOXI-CLAV :

- jaunissement, brunissement ou noircissement de la langue, qui peut aussi avoir une apparence velue (ou pileuse);
- 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 votre dentiste.

*Effets secondaires fréquents pouvant survenir chez les personnes qui prennent AMOXI-CLAV :*

- 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 AMOXI-CLAV :*

- indigestion;
- maux de tête.

Si vous présentez des symptômes tels une diarrhée grave (selles sanglantes ou liquides) avec ou sans fièvre, des douleurs abdominales ou une sensibilité abdominale, vous pourriez être atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Dans un tel cas, cessez le traitement par AMOXI-CLAV et communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé.

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

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquents</b>	<b>Réactions allergiques</b> accompagnées de symptômes tels que légère éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire (bosses qui démangent)		✓	
<b>Rares</b>	<b>Réactions allergiques cutanées</b> se manifestant par des plaques mauves ou rougeâtres et des démangeaisons sur la paume des mains ou la plante des pieds <b>Troubles sanguins</b> , accompagnés de symptômes tels que saignements ou ecchymoses (bleus) survenant plus facilement qu'à la normale			✓  ✓

<b>Très rares</b>	<p><b>Réactions allergiques</b> accompagnées de symptômes tels que démangeaisons ou éruption cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou du corps, difficulté à respirer, ulcères dans la bouche, ou éruption cutanée accompagnée de vésicules pouvant causer une desquamation (peau qui pèle) ou des saignements</p> <p><b>Troubles du système nerveux central</b> tels que convulsions (crises d'épilepsie)</p> <p><b>Problèmes de foie</b> accompagnés de symptômes tels jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, urines foncées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre ou fatigue inhabituelle</p> <p><b>Problèmes de reins</b> accompagnés de symptômes tels présence de sang dans l'urine pouvant être associée à une éruption cutanée, de la fièvre, des douleurs articulaires ou une réduction de la quantité d'urine éliminée</p> <p><b>Troubles de l'appareil digestif</b> accompagnés de symptômes tels diarrhée grave (selles liquides ou sanglantes) avec ou sans fièvre, douleurs abdominales ou sensibilité abdominale</p>			✓  ✓  ✓  ✓
-------------------	--	--	--	------------------------------

**SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les réactions indésirables soupçonnées associées 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 puis en l'envoyant :

Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou  
 par la poste à :  
 Programme Canada Vigilance  
 Santé Canada  
 Indice postal 0701E  
 Ottawa (Ontario)  
 K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [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 d'avis médical.*

*Cette liste d'effets secondaires est incomplète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AMOXI-CLAV, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**RANGEMENT DU MÉDICAMENT**

Rangez tous vos médicaments hors de la portée des enfants, de préférence sous clé.

**Comprimés :**

Conservez les comprimés à l'abri de la lumière et de l'humidité, à la température ambiante (15 à 30 °C).

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour de plus amples renseignements, contactez votre médecin, votre pharmacien ou tout autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, [www.prodoc.qc.ca](http://www.prodoc.qc.ca) ou [info@prodoc.qc.ca](mailto:info@prodoc.qc.ca).

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9

Dernière révision : 22 juin 2016