

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup> **Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection**

Co-Amoxiclav pour injection

Poudre pour solution

500 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline sodique) et 100 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium) par fiole  
1000 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline sodique) et 200 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium) par fiole  
2000 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline sodique) et 200 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium) par fiole

Injection

Norme du fabricant

Antibiotique et inhibiteur de  $\beta$ -lactamases

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, Québec, Canada  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :  
27 janvier 2020

Date de révision :  
26 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 261365

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4. Posologie et Administration; 4.3 Reconstitution	2023-01
7 Mises en garde et précautions, Immunitaire	2023-01

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.3 Reconstitution .....	9
4.4 Administration .....	11
4.5 Dose oubliée .....	11
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>11</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>13</b>
7.1 Populations particulières .....	17
7.1.1 Femmes enceintes .....	17
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants .....	17
7.1.4 Personnes âgées .....	18
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>18</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	18
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	18

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>20</b>
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
9.5	Interactions médicament-aliment.....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	21
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
10.1	Mode d'action .....	21
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	22
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>25</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>27</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>30</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>37</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection (Co-Amoxiclav pour injection) est indiquée pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants:

- Infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge (telles que mastoïdite, des infections péri-amygdaliennes, une épiglottite, et une sinusite lorsque celle-ci est accompagnée de signes et symptômes systémiques sévères)
- Exacerbations aiguës d'une bronchite chronique (correctement diagnostiquée)
- Pneumonie acquise en communauté
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infection de la peau et des tissus mous, en particulier une cellulite, des morsures d'animaux, un abcès dentaire grave avec cellulite se répandant
- Infections des os et des articulations, en particulier une ostéomyélite
- Infections intra-abdominales
- Infections des organes génitaux féminins.

Prophylaxie contre les infections associées aux procédures chirurgicales majeures chez les adultes, comme celles touchant les régions ou les systèmes/appareils suivants :

- Tractus gastro-intestinal
- Cavité pelvienne
- Tête et cou
- Voies biliaires

Afin de réduire l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection et d'autres médicaments antibactériens, l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection ne doit être utilisée que pour traiter ou prévenir les infections prouvées ou fortement soupçonnées d'être causées par des bactéries sensibles. Quand des informations sur les cultures et la sensibilité sont disponibles, elles doivent être prises en compte pour sélectionner ou modifier le traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les données épidémiologiques locales, les profils de sensibilité et les lignes directrices locales officielles pour la prescription des antibiotiques peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement (voir les sections [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#) et [10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### **1.1 Enfants**

**Pédiatrie (< 18 ans):** Voir la section [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#).

L'efficacité et l'innocuité de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium injectable chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été évaluées dans le cadre d'essais cliniques.

**Pédiatrie (enfants âgés de 3 mois à 12 ans):** Santé Canada a examiné les données qui lui ont été soumises

permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection chez les patients pédiatriques; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les enfants.

## 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire, à moins qu'il y ait des signes d'insuffisance rénale (voir les sections [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Appareil cardiovasculaire/Système rénal](#), et [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est contre-indiquée dans les situations suivantes:

- patients présentant une hypersensibilité au médicament, à l'un de ses ingrédients, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6. Formes posologiques, concentration, composition et emballage](#).
- patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux bêta-lactamines (p.ex. pénicillines, carbapénèmes, monobactamines, ou céphalosporines);
- Patients chez qui on soupçonne ou chez qui on a diagnostiqué une mononucléose infectieuse
- patients ayant des antécédents de jaunisse/dysfonction hépatique associée à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

## 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

De graves réactions d'hypersensibilité (y compris des réactions anaphylactoïdes et des réactions cutanées graves), parfois mortelles, ont été signalées chez les patients recevant des antibactériens de la famille des bêta-lactamines, incluant Amoxicilline sodique et Clavulanate de potassium pour Injection.

- Avant l'instauration du traitement par l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, un interrogatoire minutieux sur les antécédents de réactions d'hypersensibilité à d'autres céphalosporines ou pénicillines ou d'allergie à d'autres bêta-lactamines doit être mené, en raison de la sensibilité croisée qui a été établie et qui exige une certaine prudence.
- En cas de réaction anaphylactique à l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, le médicament doit être cessé et un traitement approprié doit être instauré (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

La dose quotidienne de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est déterminée selon l'indication, la gravité et le site de l'infection, la sensibilité du ou des agents pathogènes à l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, ainsi que la fonction rénale. Chez les enfants, elle est également déterminée selon l'âge et le poids corporel.

Tout au long du présent document, les doses sont exprimées selon la concentration de l'amoxicilline-acide clavulanique :

#### Association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, 500 mg/100 mg :

La poudre pour solution Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection (500 mg/100 mg) est offerte en fioles sous forme de poudre stérile blanche à blanc cassé fournissant de l'amoxicilline sodique équivalent à 500 mg d'amoxicilline et du clavulanate de potassium équivalent à 100 mg d'acide clavulanique. Chaque fiole contient 1,4 mmol (31,4 mg) de sodium et 0,5 mmol (19,6 mg) de potassium.

#### Association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, 1000 mg/200 mg :

La poudre pour solution Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection (1000 mg/200 mg) est offerte en fioles sous forme de poudre stérile blanche à blanc cassé fournissant de l'amoxicilline sodique équivalent à 1 g d'amoxicilline et du clavulanate de potassium équivalent à 200 mg d'acide clavulanique. Chaque fiole contient 2,7 mmol (62,9 mg) de sodium et 1,0 mmol (39,3 mg) de potassium.

#### Association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, 2000 mg/200 mg :

La poudre pour solution Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection (2000 mg/200 mg) est offerte en fioles sous forme de poudre stérile blanche à blanc cassé fournissant de l'amoxicilline sodique équivalent à 2 g d'amoxicilline et du clavulanate de potassium équivalent à 200 mg d'acide clavulanique. Chaque fiole contient 5,5 mmol (125,9 mg) de sodium et 1,0 mmol (39,3 mg) de potassium.

La dose qui est sélectionnée pour traiter des infections individuelles doit prendre en compte ce qui suit :

- Agents pathogènes attendus et leur sensibilité aux agents antibactériens
- Gravité et site de l'infection
- Âge, poids et fonction rénale du patient (explications ci-dessous).

#### Proportion de 5/1 (500 mg/100 mg et 1000 mg/200 mg)

La poudre pour solution de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium (Co-Amoxiclav pour injection) fournit une dose quotidienne totale de 3000 mg d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée comme recommandé plus bas. Si l'on juge qu'une dose quotidienne plus élevée d'amoxicilline est nécessaire, il est recommandé de sélectionner une autre formulation intraveineuse de l'association Co-Amoxiclav pour injection afin d'éviter d'administrer des doses quotidiennes inutilement élevées d'acide clavulanique.

### Proportion de 10/1 (2000 mg/200 mg)

La poudre pour solution de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium (Co-Amoxiclav pour injection) fournit une dose quotidienne totale de 6000 mg d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée comme recommandé plus bas. Si l'on juge qu'une dose quotidienne plus élevée d'amoxicilline est nécessaire, celle-ci ne doit pas être obtenue en augmentant la dose de l'association Co-Amoxiclav. Il s'agit d'éviter l'administration de doses quotidiennes inutilement élevées d'acide clavulanique.

La durée du traitement doit être déterminée selon la réponse du patient. Certaines infections (p. ex. ostéomyélite) exigent des périodes de traitement plus longues. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans examen préalable.

La priorité devrait être accordée aux lignes directrices locales pour les fréquences posologiques appropriées de l'amoxicilline-acide clavulanique.

## **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

### **Traitement des infections**

#### ***Adultes et enfants pesant ≥ 40 kg***

Proportion de 5/1 (500 mg/100 mg et 1000 mg/200 mg) : 1000 mg/200 mg toutes les 8 heures.

Proportion de 10/1 (2000 mg/200 mg) : Habituellement 2000 mg/200 mg toutes les 12 heures.

Pour les infections très graves, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 2000/200 mg toutes les 8 heures.

#### ***Enfants pesant < 40 kg***

##### ***Âgés de ≥ 3 mois***

Proportion de 5/1 (500 mg/100 mg et 1000 mg/200 mg) : 25 mg/5 mg/kg toutes les 8 heures.

Proportion de 10/1 (2000 mg/200 mg) : 50 mg/5 mg/kg toutes les 8 heures.

Chez les jeunes enfants (incluant les nourrissons prématurés), au cours de la première semaine de vie, l'intervalle d'administration ne doit pas dépasser deux (2) prises par jour en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale.

#### ***Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant < 4 kg***

Proportion de 5/1 (500 mg/100 mg et 1000 mg/200 mg) : 25 mg/5 mg/kg toutes les 12 heures.

Proportion de 10/1 (2000 mg/200 mg) : 50 mg/5 mg/kg toutes les 12 heures.

#### **Personnes âgées (âgées de 65 ans et plus)**

Aucun ajustement posologique nécessaire; choisir la même dose que pour les adultes. En présence de signes d'insuffisance rénale, la dose doit être ajustée de la même façon que pour les adultes insuffisants rénaux (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique/Insuffisance rénale](#)).

## **Prophylaxie chirurgicale**

### **Adultes**

Pour les procédures d'une durée de moins de 1 heure, la dose recommandée est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg administrée lors de l'induction de l'anesthésie.

Pour les procédures d'une durée de plus de 1 heure, la dose recommandée est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg administrée lors de l'induction de l'anesthésie, avec la possibilité d'un maximum de 3 doses de 1000 mg/200 mg en 24 heures.

La présence de signes cliniques évidents d'infection lors de l'intervention nécessitera un cycle normal de traitement post-opératoire par voie intraveineuse (IV) ou orale.

### **Ajustement posologique en présence de :**

#### **Insuffisance rénale**

Les ajustements posologiques sont basés sur la dose maximale recommandée d'amoxicilline.

Chaque fiole de 500 mg/100 mg contient 1,4 mmol (31,4 mg) de sodium et 0,5 mmol (19,6 mg) de potassium.

Chaque fiole de 1000 mg/200 mg contient 2,7 mmol (62,9 mg) de sodium et 1,0 mmol (39,3 mg) de potassium.

Chaque fiole de 2000 mg/200 mg contient 5,5 mmol (125,9 mg) de sodium et 1,0 mmol (39,3 mg) de potassium.

#### **Adultes et enfants pesant $\geq 40$ kg**

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Posologie</b>
<b>&gt; 30 mL/min (insuffisance légère)</b>	Aucune modification de la posologie
<b>10 à 30 mL/min (insuffisance modérée)</b>	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, suivie de 500 mg/100 mg toutes les 12 heures
<b>&lt; 10 mL/min (insuffisance grave)</b>	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, suivie de 500 mg/100 mg toutes les 24 heures
<b>Hémodialyse</b>	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, suivie de 500 mg/100 mg toutes les 24 heures, plus une dose de 500 mg/100 mg à la fin de la dialyse (en raison de la baisse des concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique)

#### **Enfants pesant < 40 kg**

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Posologie</b>
-----------------------------------	------------------

> 30 mL/min (insuffisance légère)	Aucune modification de la posologie
10 à 30 mL/min (insuffisance modérée)	25 mg/5 mg/kg toutes les 12 heures
< 10 mL/min (insuffisance grave)	25 mg/5 mg/kg toutes les 24 heures
Hémodialyse	Dose de 25 mg/5 mg/kg toutes les 24 heures, plus une dose de 12,5 mg/2,5 mg à la fin de la dialyse (en raison de la baisse des concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique)

#### Proportion de 10/1 (2000 mg/200 mg)

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, l'utilisation de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection dans une proportion de 10/1 n'est pas recommandée, car aucun ajustement de la dose n'est possible. Chez de tels patients, on recommande les préparations de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection ayant une proportion amoxicilline/acide clavulanique de 5/1.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection ne doit être utilisée que pour les prophylaxies chirurgicales nécessitant une seule perfusion.

#### Insuffisance hépatique

Faire preuve de prudence dans le choix de la dose; surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers tant chez les adultes que chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique](#).

Il n'existe pas encore suffisamment de données sur lesquelles fonder une recommandation posologique.

#### **4.3 Reconstitution**

Les solutions reconstituées d'amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection sont stables si elles sont conservées à température ambiante après dilution avec de l'eau stérile pour injection.

La solution reconstituée doit être diluée dans les 15 minutes, ou administrée immédiatement (concentrations de 500 mg/100 mg and 1000 mg/200 mg uniquement) selon les délais indiqués dans le Tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 – Reconstitution de la poudre et stabilité de la solution reconstituée**

Concentration	Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Stabilité de la solution reconstituée dans l'eau
500 mg /100 mg	20 mL	10 mL	10.25 mL	15 minutes
1000 mg/ 200 mg	20 mL	20 mL	20.50 mL	
2000 mg/ 200 mg	20 mL	20 mL	21.50 mL	

### Préparation de la perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'emploi a été démontrée pendant 60 minutes à une température de 25°C ou pendant 4 heures à une température de 5°C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée (1 fiole reconstituée dans un volume minimum de 50 mL de liquide pour perfusion) devrait être utilisée immédiatement.

Les informations relatives à la stabilité et l'entreposage des perfusions sont indiqués dans le Tableau 2 ci-dessous.

Au moyen de techniques aseptiques, ajouter sans délai la solution reconstituée de 500 mg/100 mg dans 50 mL de liquide pour perfusion ou les solutions reconstituées de 1000 mg/200 mg et 2000 mg/200 mg dans 100 mL de liquides pour perfusion (p. ex. à l'aide d'un mini-sac ou d'un sac de perfusion en PVC).

Des concentrations satisfaisantes des antibiotiques sont maintenues à une température de 5°C et à la température ambiante (25°C) dans les volumes recommandés des liquides de perfusion suivants. Lorsque la solution est reconstituée et conservée à température ambiante, la perfusion doit être administrée dans le délai indiqué dans le Tableau 2.

Pour un entreposage à 5°C, la solution reconstituée doit être ajoutée aux sacs de perfusion pré-réfrigérés qui peuvent être conservés jusqu'à la durée indiquée dans le Tableau 2. Par la suite, la perfusion doit être administrée immédiatement après avoir atteint la température ambiante.

**Tableau 2 – Recommandations d'entreposage et de stabilité des perfusions**

Perfusion intraveineuse	Stabilité à température ambiante	Stabilité pendant la réfrigération
	20 - 25°C	5°C ± 3 °C
Eau stérile pour injections	60 minutes	4 heures
Solution de chlorure de sodium pour perfusion (à 0,9 %, poids/volume [p/v])	60 minutes	4 heures
Solution composée de chlorure de sodium pour injection (solution de Ringer)	60 minutes	
Solution composée de lactate de sodium pour perfusion intraveineuse (solution de Hartmann; solution de lactate de Ringer)	60 minutes	
Solution de chlorure de potassium et chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse	60 minutes	

Les fioles de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection ne sont pas destinées à un usage multiple. Le produit est destiné à un usage unique chez un seul patient. Mettre au rebut tout résidu.

Après la dissolution dans de l'eau pour injection, la solution pourrait provisoirement avoir une teinte rosée, mais elle redeviendra rapidement transparente.

La solution doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est transparente et exempte de particules.

Il faut jeter toute portion inutilisée du produit médicamenteux ou tout matériel à éliminer conformément aux exigences locales.

#### **4.4 Administration**

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est destinée à une administration par voie intraveineuse (IV) après la reconstitution.

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection ne convient pas à une administration intramusculaire.

##### Proportion de 5:1 (500 mg/100 mg et 1000 mg/200 mg)

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection peut être administrée soit par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 minutes, directement dans une veine, soit par tubulure d'écoulement (goutte-à-goutte) ou perfusion pendant 30 à 40 minutes.

##### Proportion de 10:1 (2000 mg/200 mg)

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 à 40 minutes.

Les enfants âgés de moins de 3 mois doivent recevoir l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection par perfusion seulement.

Le traitement par l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection peut être amorcé avec une préparation intraveineuse pour ensuite être complété avec une préparation orale appropriée, selon ce qui convient le mieux à chaque patient.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès qu'on s'en rappelle, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante (moins de 4 heures). Il ne faut pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

## **5 SURDOSAGE**

Les symptômes gastro-intestinaux et les déséquilibres électrolytiques peuvent être manifestes. Ils peuvent être traités selon les symptômes, en portant une attention particulière à l'équilibre hydrique/électrolytique.

Des cas de cristallurie causée par l'amoxicilline ont parfois été observés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Des cas de précipitation de l'amoxicilline ont été signalés dans les sondes vésicales après l'administration intraveineuse de doses importantes. La perméabilité du cathéter doit être vérifiée régulièrement. Voir [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire](#).

L'amoxicilline-acide clavulanique peut être éliminé de la circulation par hémodialyse.

Des convulsions peuvent survenir chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale ou chez ceux qui reçoivent de fortes doses du produit.

Une étude prospective menée auprès de 51 patients pédiatriques dans un centre antipoison a suggéré que des surdoses de moins de 250 mg/kg d'amoxicilline ne sont associées à aucun symptôme clinique et ne nécessitent pas de vidange gastrique.

Abus de drogues et dépendances : Aucune dépendance ou accoutumance ni abus lié à un usage récréatif n'a été signalé comme problème avec ce composé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3– Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	<p><u>Poudre pour solution</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 500 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline sodique) et 100 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium) par fiole</li><li>▪ 1000 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline sodique) et 200 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium) par fiole</li><li>▪ 2000 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline sodique) et 200 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium) par fiole</li></ul>	Aucun

Amoxicilline Sodique et Clavulanate de potassium pour Injection est une poudre pour solution blanche à blanc-cassé. Une fois reconstituée, elle devient une solution claire.

### Composition du contenant :

La poudre est emballée dans des fioles de verre transparentes de 20 mL (type II) munis de bouchons en caoutchouc butyle bromé sans latex et de capuchons bordés de polypropylène-aluminium. Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

Amoxicilline Sodique et Clavulanate de potassium pour Injection est disponible en format de 1 ou 10 fiole

(s) de poudre par boîte.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

SVP voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection doit être évitée en cas de mononucléose infectieuse soupçonnée, puisque la survenue d'une éruption cutanée morbilliforme a été associée à cette affection à la suite de l'utilisation de l'amoxicilline (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Lorsqu'on a établi qu'une infection est due à un ou plusieurs microorganismes sensibles à l'amoxicilline, il faut alors envisager de remplacer l'amoxicilline-acide clavulanique par de l'amoxicilline seule conformément aux directives officielles.

L'utilisation concomitante de l'allopurinol pendant le traitement par l'amoxicilline peut augmenter le risque de réactions cutanées allergiques. Voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Allopurinol](#).

### Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves (RCG), telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, [éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques]), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (EBE), ont été signalées avec les traitements par bêta-lactamines. En cas de suspicion d'une RCG, l'Amoxicilline Sodique et Clavulanate de Potassium pour Injection doit être cessé et un traitement et/ou des mesures appropriés doivent être instaurés. Voir [8 Effets Indésirables](#).

### Teneur en sodium et en potassium

La poudre pour solution injectable de 500 mg/100 mg contient 31,4 mg (1,4 mmol) de sodium par fiole. Cela doit être pris en compte par les patients qui suivent un régime pauvre en sodium. Elle contient également 19,6 mg (0,5 mmol) de potassium par fiole. Cela doit être pris en compte par les patients qui présentent une fonction rénale réduite ou qui suivent un régime pauvre en potassium.

La poudre pour solution injectable de 1000 mg/200 mg contient 62,9 mg (2,7 mmol) de sodium par fiole. Cela doit être pris en compte par les patients qui suivent un régime pauvre en sodium. Elle contient également 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par fiole. Cela doit être pris en compte par les patients qui présentent une fonction rénale réduite ou qui suivent un régime pauvre en potassium.

La poudre pour solution injectable de 2000 mg/200 mg contient 125,9 mg (5,5 mmol) de sodium par fiole. Cela doit être pris en compte par les patients qui suivent un régime pauvre en sodium. Elle contient également 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par fiole. Cela doit être pris en compte par les patients qui présentent une fonction rénale réduite ou qui suivent un régime pauvre en potassium.

### **Proportion de 5/1 (500 mg/100 mg et 1000 mg/200 mg)**

Cette préparation de l'amoxicilline-acide clavulanique pourrait ne pas convenir en présence d'agents pathogènes présumés dont le risque de résistance aux agents de la famille des bêta-lactamines non

médiée par des bêta-lactamases sensibles à l'inhibition de l'acide clavulanique est élevé. Comme nous ne disposons d'aucune donnée précise sur le temps (T) pendant lequel la concentration plasmatique dépasse la concentration minimale inhibitrice (CMI) ( $T > CMI$ ) et que les données sur les préparations orales comparables sont incertaines, cette préparation (sans amoxicilline ajoutée) pourrait ne pas convenir pour le traitement de la bactérie *S. pneumoniae* résistante à la pénicilline.

### **Proportion de 10/1 (2000 mg/200 mg)**

Cette préparation de l'amoxicilline-acide clavulanique pourrait ne pas convenir en présence d'agents pathogènes présumés dont le risque de résistance aux agents de la famille des bêta-lactamines non médiée par des bêta-lactamases sensibles à l'inhibition de l'acide clavulanique est élevé. Aux doses recommandées allant jusqu'à 1000 mg/100 mg toutes les 8 heures, cette préparation pourrait ne pas convenir pour le traitement de *S. pneumoniae* résistante à la pénicilline. Pour couvrir cet agent pathogène, une dose d'au moins 2000 mg/200 mg toutes les 12 heures est requise.

### **Cardiovasculaire**

Un allongement anormal du temps de prothrombine (temps de Quick) (augmentation du rapport international normalisé ou RIN) a été signalé dans quelques cas rares chez les patients traités par l'amoxicilline-clavulanate et des anticoagulants oraux. Une surveillance appropriée doit être assurée lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Des ajustements de la dose des anticoagulants oraux pourraient s'avérer nécessaires pour maintenir le degré souhaité d'anticoagulation. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, anticoagulants oraux](#)

Syndrome de Kounis (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection peut causer des effets secondaires, et les symptômes peuvent rendre le patient inapte à conduire. Le patient ne doit ni conduire ni manipuler de machines, à moins qu'il se sente bien physiquement.

### **Gastro-intestinal**

#### **Maladie associée à la bactérie *Clostridium difficile***

On a fait état de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) par suite de l'emploi de nombreux antibactériens, y compris l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection. La gravité de la MACD 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 mégacolon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un agent antibactérien quelconque. On a signalé des cas de MACD qui se sont déclarés plus de deux mois après l'emploi d'antibactériens.

Le traitement à l'aide d'agents antibactériens peut modifier la flore normale du côlon et il peut favoriser une surcroissance de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent au développement de la MACD. Cette maladie peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et s'avérer réfractaire au traitement antibiotique.

Si le diagnostic de MACD 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 sévères, on doit envisager de prendre en charge le patient par l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines, et par l'instauration d'une antibiothérapie avec un médicament cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. On doit recourir à l'évaluation chirurgicale si celle-ci est indiquée sur le plan clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Génito-urinaire**

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. Chez les patients qui nécessitent des sondes vésicales, la perméabilité du cathéter doit être vérifiée sur une base régulière. Voir [5 SURDOSAGE](#).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas d'hépatite et d'ictère cholestatique (jaunisse) ont été rapportés avec les pénicillines et les céphalosporines. Des manifestations hépatiques pouvant être liées à un traitement prolongé, ont été signalées, en particulier chez les hommes et les patients âgés. Quelques cas très rares de telles manifestations ont été signalés chez les enfants. Quelle que soit la population touchée, les signes et symptômes apparaissent habituellement pendant ou peu après le traitement, mais ils peuvent aussi apparaître plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ces manifestations sont habituellement réversibles. Les manifestations hépatiques peuvent être graves et, dans certaines circonstances extrêmement rares, mener au décès du patient. Cette issue a touché, dans la grande majorité des cas, des patients atteints d'une maladie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour entraîner des effets sur le foie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des signes de dysfonction hépatique.

### **Immunitaire**

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (y compris des réactions indésirables anaphylactoïdes et cutanées graves) ont été signalées chez des patients recevant des bêta-lactames, y compris la combinaison d'amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et/ou des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples. Les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves nécessitent un traitement d'urgence immédiat avec de l'épinéphrine. L'oxygène, les stéroïdes intraveineux et une gestion des voies respiratoires, incluant l'intubation doivent également être utilisés selon les indications. (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le syndrome de Kounis est une réaction allergique grave qui peut causer un infarctus du myocarde. Les symptômes de ces réactions peuvent inclure des douleurs thoraciques associées à une réaction allergique à la combinaison amoxicilline-acide clavulanique.

## Surveillance et tests de laboratoire

Il est recommandé de procéder à une évaluation périodique de la fonction des différents systèmes d'organes, y compris les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique, en cas de traitement prolongé.

Comme l'administration de l'amoxicilline augmente les concentrations d'amoxicilline dans l'urine, des réactions faussement positives pourraient être obtenues lors de l'analyse du glucose dans l'urine avec le Clinitest ou le réactif de Benedict ou de Fehling. À la place, il faut utiliser les tests enzymatiques basés sur les réactions avec la glucose oxydase, comme Tes-Tape ou Clinistix.

La présence d'acide clavulanique dans l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection peut causer une liaison non spécifique entre les immunoglobulines de type G (IgG) et l'albumine, d'une part, et les membranes des globules rouges, d'autre part, entraînant un test de Coombs faussement positif.

## Neurologique

Des convulsions peuvent survenir chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale ou chez ceux qui reçoivent de fortes doses du produit (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Rénal

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose doit être ajustée selon le degré de l'insuffisance rénale. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est principalement excrétée par les reins.

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection diminue proportionnellement à la diminution de la fonction rénale. La réduction de la clairance du médicament est plus prononcée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, car une proportion plus élevée de l'amoxicilline est excrétée *par* voie rénale. En présence d'une insuffisance rénale, on doit donc administrer des doses évitant l'accumulation excessive de l'amoxicilline tout en maintenant des concentrations adéquates d'acide clavulanique.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

### Fertilité

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection administrée à des doses orales pouvant aller jusqu'à 1 200 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet sur la fertilité et la capacité de reproduction des rats ayant reçu une préparation d'amoxicilline-clavulanate en proportion de 2/1.

### Sensibilité/résistance

#### Apparition de bactéries résistantes au médicament

En l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée, il est peu probable que la prescription de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection apporte des bienfaits au patient, et elle expose à un risque de développement de bactéries résistantes au médicament.

Une utilisation prolongée peut parfois entraîner la prolifération de microorganismes non sensibles.

## **Peau**

L'apparition, lors de l'instauration du traitement, d'un érythème généralisé avec fièvre et pustules pourrait être le signe d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir la section [8 Réactions indésirables](#)). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par l'amoxicilline-acide clavulanique et constitue une contre-indication à toute administration subséquente d'amoxicilline. [Voir 7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Généralités.](#)

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude clinique sur l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection portant sur des femmes enceintes n'est disponible. Il a été démontré que l'amoxicilline comme l'acide clavulanique peuvent traverser la barrière placentaire. Par conséquent, l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection ne doit pas être prescrite aux femmes enceintes, à moins que les bienfaits pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet nuisible direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Des données limitées sur l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique pendant la grossesse chez les humains n'indiquent aucune augmentation du risque de malformations congénitales. Dans une étude menée chez des femmes ayant présenté une rupture prématurée des membranes fœtales, on a signalé que le traitement prophylactique par l'amoxicilline-acide clavulanique pourrait être associé à un risque accru d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation du produit doit être évitée pendant la grossesse, à moins d'être considérée essentielle par le médecin.

### **7.1.2 Allaitement**

Ces deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ignore les effets de l'acide clavulanique sur les nourrissons allaités). Par conséquent, l'apparition de diarrhée et d'une infection fongique des muqueuses est possible chez les nourrissons allaités, auquel cas l'allaitement pourrait devoir être interrompu. La possibilité d'une sensibilisation devrait être prise en compte. Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection pendant l'allaitement ne doit être utilisée qu'après une évaluation des risques et des bienfaits par le médecin responsable.

Les bienfaits de l'allaitement sur la santé et le développement de l'enfant doivent être pris en compte, de même que la nécessité de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection chez la mère sur le plan clinique, et tout effet indésirable potentiel de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection et/ou de l'affection sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

### **7.1.3 Enfants**

Aucune donnée n'est disponible.

#### 7.1.4 Personnes âgées

Comme les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale réduite, la dose doit être choisie avec soin chez cette population, et une surveillance de la fonction rénale pourrait s'avérer utile. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique; ajustement posologique, Insuffisance rénale.](#)

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament (EIM) les plus fréquemment signalés sont la diarrhée, les nausées et les vomissements.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les EIM de l'amoxicilline-acide clavulanique signalés dans les études cliniques et lors de la surveillance post-commercialisation, classées par système d'organe selon le dictionnaire MedDRA, sont énumérés ci-dessous.

Les termes suivants ont été utilisés pour classer les effets indésirables qui sont survenus.

Très fréquent ( $\geq 1$  patient sur 10 ou 1/10)

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Indéterminé (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 4 – EIM signalés lors des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation**

<b>Infections et infestations</b>	
Candidose muco-cutanée	Fréquente
Prolifération de microorganismes non sensibles	Fréquence inconnue
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>	
Leucopénie (y compris neutropénie) réversible	Rare
Thrombocytopénie	Rare
Agranulocytose réversible	Fréquence inconnue
Anémie hémolytique	Fréquence inconnue
Allongement du temps de saignement et du temps de Quick <sup>1</sup>	Fréquence inconnue
<b>Troubles du système immunitaire<sup>10</sup></b>	
Œdème angioneurotique	Fréquence inconnue
Anaphylaxie	Fréquence inconnue
Syndrome ressemblant à la maladie sérique	Fréquence inconnue
Vascularite d'hypersensibilité	Fréquence inconnue
Syndrome de Kounis	Fréquence inconnue
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Étourdissements	Peu fréquents
Maux de tête	Peu fréquents

Convulsions <sup>2</sup>	Fréquence inconnue
Méningite aseptique	Fréquence inconnue
<b>Troubles vasculaires</b>	
Thrombophlébite <sup>3</sup>	Rare
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Diarrhée	Fréquente
Nausées	Peu fréquentes
Vomissements	Peu fréquents
Indigestion	Peu fréquente
Colite associée aux antibiotiques <sup>4</sup>	Fréquence inconnue
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	
Élévations du taux d'AST et/ou du taux d'ALT <sup>5</sup>	Peu fréquentes
Hépatite <sup>6</sup>	Fréquence inconnue
Ictère cholestatique <sup>6</sup>	Fréquence inconnue
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés<sup>7</sup></b>	
Éruption cutanée	Peu fréquente
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) <sup>9</sup>	Fréquence inconnue
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (EBE) <sup>9</sup>	Fréquence inconnue
Dermatite bulleuse exfoliatrice	Fréquence inconnue
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) <sup>9</sup>	Fréquence inconnue
Syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) <sup>9</sup>	Fréquence inconnue
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	
Néphrite interstitielle	Fréquence inconnue
Cristallurie <sup>8</sup>	Fréquence inconnue
<p>1 Voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</p> <p>2 Voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</p> <p>3 Au point d'injection</p> <p>4 Y compris colite pseudomembraneuse et colite hémorragique (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p> <p>5 Une élévation modérée du taux de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou du taux d'alanine aminotransférase (ALT) a été notée chez les patients traités par des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, mais l'importance de ces résultats n'est pas connue.</p> <p>6 Ces événements ont été notés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p> <p>7 En cas de dermatite d'hypersensibilité, il faut interrompre le traitement (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p> <p>8 Voir la section <a href="#">5 SURDOSAGE</a>.</p> <p>9 Voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</p>	

10 Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.3 Interactions médicament-comportement

#### **Alcool**

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation concomitante de l'amoxicilline-acide clavulanique par voie intraveineuse (IV) et d'alcool. Toutefois, l'ingestion d'alcool pendant le traitement par des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines a précipité une réaction semblable à la réaction au disulfirame (Antabuse) chez certains patients. Par conséquent, l'ingestion d'alcool doit être évitée pendant et quelques jours après le traitement par l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### **Allopurinol**

L'administration concomitante d'allopurinol et d'amoxicilline augmente substantiellement l'incidence des éruptions cutanées chez les patients qui reçoivent ces deux médicaments, comparativement aux patients recevant l'amoxicilline seule. On ne sait pas si cette potentialisation des éruptions cutanées liées à l'amoxicilline est due à l'allopurinol ou à l'hyperuricémie présente chez ces patients. Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection administrée en concomitance avec l'allopurinol. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Généralités](#).

#### **Probénécide**

L'utilisation concomitante du probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante du probénécide peut augmenter et prolonger les concentrations sanguines de l'amoxicilline, mais pas celles de l'acide clavulanique.

#### **Méthotrexate**

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion du méthotrexate, causant une augmentation potentielle de la toxicité.

#### **Contraceptifs oraux**

Comme certains autres antibiotiques, l'amoxicilline-acide clavulanique peut altérer la flore intestinale, diminuant la réabsorption de l'œstrogène et l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

#### **Anticoagulants oraux**

Aucune interaction n'a été signalée entre les anticoagulants oraux et les pénicillines, malgré l'utilisation répandue de ces deux classes dans la pratique. Toutefois, il existe dans la littérature médicale quelques rares cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine à qui l'on a prescrit un cycle d'amoxicilline. Si la coadministration de ces agents s'avère nécessaire, le temps de Quick ou le RIN doit être surveillé attentivement lors de l'ajout ou du retrait de l'amoxicilline. En outre, des ajustements de la dose des anticoagulants oraux pourraient

s'avérer nécessaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Mycophénolate mofétil**

Chez les patients qui reçoivent du mycophénolate mofétil, une réduction d'environ 50 % de la concentration pré-dose de l'acide mycophénolique (AMP), le métabolite actif, a été signalée après l'instauration de l'amoxicilline-acide clavulanique par voie orale. La variation des concentrations pré-dose pourrait ne pas représenter précisément les changements dans l'exposition globale à l'AMP.

Par conséquent, une modification de la dose du mycophénolate mofétil ne devrait pas normalement être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonction du greffon. Toutefois, une surveillance médicale étroite doit être effectuée pendant la combinaison de ces agents et peu de temps après le traitement antibiotique.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Comme l'administration de l'amoxicilline augmente les concentrations d'amoxicilline dans l'urine, des réactions faussement positives pourraient être obtenues lors de l'analyse du glucose dans l'urine avec le Clinitest ou le réactif de Benedict ou de Fehling. À la place, il faut utiliser les tests enzymatiques basés sur les réactions avec la glucose oxydase, comme Tes-Tape ou Clinistix.

La présence d'acide clavulanique dans l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection peut causer une liaison non spécifique entre les immunoglobulines de type G (IgG) et l'albumine, d'une part, et les membranes des globules rouges, d'autre part, entraînant un test de Coombs faussement positif.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

L'amoxicilline est une pénicilline (bêta-lactamine) semi-synthétique qui inhibe un ou plusieurs enzymes (souvent désignés comme des protéines se liant à la pénicilline) impliqués dans la voie biosynthétique du peptidoglycane bactérien, un composant structural qui fait partie intégrante de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane entraîne un affaiblissement de la paroi cellulaire, ce qui entraîne habituellement la lyse et la mort de la cellule.

L'amoxicilline est sensible à la dégradation occasionnée par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes; par conséquent, le spectre d'activité de l'amoxicilline utilisée seule n'inclut pas les microorganismes capables de produire ces enzymes. La résistance liée aux bêta-lactamases peut être constitutive ou acquise (bêta-lactamases d'origine plasmidique).

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement apparentée aux pénicillines, qui possède la capacité d'inactiver un large éventail des enzymes bêta-lactamase couramment rencontrés chez les microorganismes résistants aux pénicillines et aux céphalosporines. En particulier, il possède une bonne activité contre les bêta-lactamases d'origine plasmidique cliniquement importantes, souvent responsables de la pharmacorésistance transférable. Il est généralement moins efficace contre les bêta-lactamases de type 1 d'origine chromosomique, comme celles présentes dans les espèces *Enterobacter*, *Serratia* et *Citrobacter*.

La présence de l'acide clavulanique dans les préparations d'amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection protège l'amoxicilline contre la dégradation causée par les bêta-lactamases et permet d'élargir de façon efficace le spectre antibactérien de l'amoxicilline pour y inclure de nombreuses bactéries normalement résistantes à l'amoxicilline et aux autres pénicillines et céphalosporines.

Pour les renseignements sur la microbiologie, voir la section [15 MICROBIOLOGIE](#).

## 10.2 Pharmacodynamie

Le temps passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ( $T > CMI$ ) est considéré comme le facteur majeur déterminant l'efficacité de l'amoxicilline.

## 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline-acide clavulanique chez des volontaires en bonne santé**

Moyenne ( $\pm$ ÉT) des paramètres pharmacocinétiques					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Concentration sérique maximale moyenne ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	ASC (h.mg/L)	Quantité récupérée dans les urines (% 0 à 6 h)
AMX/AC à 500 mg/100 mg*	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/AC à 1 000 mg/200 mg*	1 000 mg	105.4	0,9	76,3	77,4
AMX/AC à 2 000 mg/200 mg <sup>#</sup>	2 000 mg	108	-	119	74,7
Acide clavulanique					
AMX/AC à 500 mg/100 mg*	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0

Moyenne ( $\pm$ ÉT) des paramètres pharmacocinétiques					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Concentration sérique maximale moyenne ( $\mu\text{g/mL}$ )	T $\frac{1}{2}$ (h)	ASC (h.mg/L)	Quantité récupérée dans les urines (% 0 à 6 h)
AMX/AC à 1 000 mg/200 mg*	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX/AC à 2 000 mg/200 mg <sup>#</sup>	200 mg	13,9	-	18,2	51,4
AMX : amoxicilline; AC : acide clavulanique					

\* Administré sous forme d'injection intraveineuse en bolus

# Administré sous forme de perfusion intraveineuse pendant 30 minutes

### Absorption

Les résultats pharmacocinétiques des études au cours desquelles l'amoxicilline-acide clavulanique a été administré à des groupes de volontaires en bonne santé, à une dose de 500 mg/100 mg, 1000 mg/200 mg ou 2000 mg/200 mg, sont présentés ci-dessous.

### Distribution :

Environ 25 % de la totalité de l'acide clavulanique plasmatique et environ 18 % de la totalité de l'amoxicilline plasmatique sont liés à des protéines. Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3-0,4 L/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 L/kg pour l'acide clavulanique.

À la suite d'une administration intraveineuse, on retrouve de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans la vésicule biliaire, les tissus abdominaux, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synoviaux et péritonéaux, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se répartit pas adéquatement dans le liquide céphalorachidien.

Les études chez l'animal n'ont montré aucun signe de rétention significative de matériel dérivé de l'un ou l'autre composant dans les tissus. L'amoxicilline, comme la plupart des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des quantités infimes d'acide clavulanique peuvent également être détectées dans le lait maternel.

Il a été démontré que l'amoxicilline comme l'acide clavulanique peuvent traverser la barrière placentaire.

### Métabolisme :

L'amoxicilline est partiellement excrétée par les reins dans l'urine sous la forme inactive d'acide pénicilloïque en quantités équivalant à un maximum de 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est fortement métabolisé chez l'humain, et il est éliminé dans l'urine et les fèces ainsi que sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

### Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est le rein, tandis que l'acide clavulanique est éliminé par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'amoxicilline-acide clavulanique a une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 L/h chez les sujets en bonne santé. De 60 à 70 % de l'amoxicilline et de 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 premières heures suivant l'administration d'une dose unique de 500/100 mg ou d'une injection intraveineuse unique de 1 000/200 mg en bolus. Diverses études ont démontré que l'excrétion urinaire éliminait de 50 à 85 % des concentrations de l'amoxicilline et de 27 à 60 % des concentrations de l'acide clavulanique au cours d'une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la plus grande partie du médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant son administration.

L'administration concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline, mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Probénécide](#).

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants:**

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire chez les enfants âgés de 3 mois à 2 ans, chez les enfants plus âgés et chez les adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), au cours de la première semaine de vie, l'intervalle d'administration ne devrait pas dépasser deux fois par jour en raison de l'immaturation de la voie d'élimination rénale.

- **Personnes âgées:**

Comme les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale réduite, la dose doit être choisie avec soin chez cette population, et une surveillance de la fonction rénale pourrait s'avérer utile.

- **Insuffisance hépatique:**

Les patients dont la fonction hépatique est altérée doivent être traités avec prudence et leur fonction hépatique doit être surveillée à intervalles réguliers.

- **Insuffisance rénale:**

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline-acide clavulanique diminue proportionnellement à la diminution de la fonction rénale.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver la poudre d'amoxicilline sodium et clavulanate de potassium pour injection à température ambiante, entre 15 et 30°C.

Une fois reconstitué dans l'eau pour injection, la solution reconstituée est stable pendant 15 minutes à température ambiante (15°C - 30°C).

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

La reconstitution doit être effectuée dans des conditions aseptiques. La solution doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est transparente et exempte de particules. Toute solution inutilisée doit être jetée.

Pour usage unique seulement. Il faut mettre au rebut toute portion inutilisée du produit ou tout déchet en tant que produit présentant un risque biologique.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

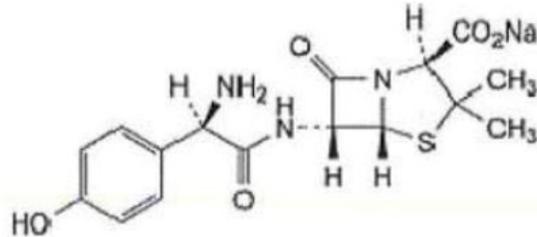
#### Substance pharmaceutique 1

Nom propre : Amoxicilline

Nom chimique : Amoxicilline sodique

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ ; 387,4 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'amoxicilline sodique est une poudre cristalline blanche ou presque blanche, très hygroscopique et très soluble dans l'eau. Une solution à 1 % dans l'eau possède un pH de 8,0 à 10,0.

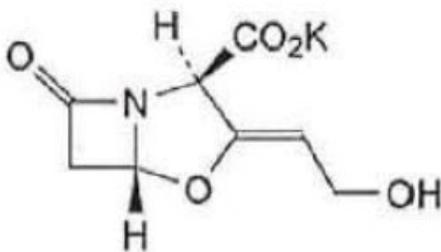
#### Substance pharmaceutique 2

Nom propre : Clavulanate de potassium

Nom chimique : Clavulanate de potassium

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_8H_8KNO_5$ , PM : 237,3 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le clavulanate de potassium est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Une solution à 1 % dans l'eau possède un pH de 5,5 à 8,0.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée disponible.

## 15 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.

<p>Un astérisque (*) indique qu'une efficacité clinique à l'amoxicilline-clavulanate a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques.</p> <p>Les microorganismes qui ne produisent pas de bêta-lactamase sont suivis du symbole †. Si un isolat est sensible à l'amoxicilline, il peut être considéré comme étant sensible à l'amoxicilline-clavulanate.</p>
<b>Espèces généralement sensibles</b>
<b><u>Microorganismes aérobies à Gram positif:</u></b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> † <i>Streptococcus agalactiae</i> † <i>Esp. Streptococcus</i> (autre β-hémolytique)† <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)* <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (sensible à la méthicilline) <i>Staphylococcus négatif quant à la coagulase</i> (sensible à la méthicilline)
<b><u>Microorganismes aérobies à Gram négatif:</u></b> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<b><u>Microorganismes anaérobies à Gram positif:</u></b> <i>Esp. Clostridium</i> <i>Esp. Peptostreptococcus</i>
<b><u>Microorganismes anaérobies à Gram négatif:</u></b> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Esp. Fusobacterium</i> <i>Esp. Porphyromona</i> <i>Esp. Prevotella</i>
<b>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut s'avérer problématique</b>

<p><b><u>Microorganismes aérobies à Gram positif:</u></b>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>†</sup>  <i>Streptococcus</i> du groupe <i>viridans</i></p>
<p><b><u>Microorganismes aérobies à Gram négatif:</u></b>  <i>Escherichia coli</i>*  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>*  <i>Esp. Klebsiella</i>  <i>Proteus vulgaris</i>  <i>Esp. Salmonella</i>  <i>Esp. Shigella</i></p>
<p><b><u>Microorganismes anaérobies à Gram négatif:</u></b>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Esp. Bacteroides</i>  <i>Bacteroides thetiotamicron</i></p>
<p><b>Microorganismes intrinsèquement résistants</b></p>
<p><b><u>Microorganismes aérobies à Gram positif:</u></b>  <i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><b><u>Microorganismes aérobies à Gram négatif:</u></b>  <i>Esp. Acinetobacter</i>  <i>Esp. Aeromonas</i>  <i>Esp. Citrobacter</i>  <i>Esp. Enterobacter</i>  <i>Hafnia alvei</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia rettgeri</i>  <i>Providencia stuartii</i>  <i>Esp. Pseudomonas</i>  <i>Serratia marcescens</i></p>

### **Mécanismes de la résistance**

Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique sont les suivants :

- Inactivation par les bêta-lactamases bactériennes qui ne sont pas elles-mêmes inhibées par l'acide clavulanique, y compris des classes B, C et D.
- Altération des protéines se liant à la pénicilline, ce qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité de la bactérie ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent causer la résistance bactérienne ou contribuer à celle-ci, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

## Épreuve de sensibilité

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

La détermination de la concentration minimale d'inhibition (CMI) et les résultats des épreuves de diffusion sur disque doivent être interprétés selon le tableau 4 et sont fondés sur les méthodes (M7-A910 et M2-A1011) du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 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, en proportion 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 mcg d'amoxicilline-clavulanate de potassium (20 mcg d'amoxicilline plus 10 mcg 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 microorganisme n'est pas entièrement sensible à d'autres agents antimicrobiens cliniquement possibles, le test devrait être répété. Cette catégorie laisse supposer une applicabilité clinique dans les 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 contrôlés 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.

**Tableau 6 – Critères d'interprétation des résultats d'épreuves de sensibilité pour l'amoxicilline/clavulanate de potassium**

Agent pathogène	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)			Diffusion sur disque (diamètre de la zone en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Haemophilus influenzae</i> (Nota 1)	≤ 4/2	Sans objet (SO)	≥ 8/4	≥ 20	SO	≤ 19
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	≥ 18	14 à 17	≤ 13
<i>Staphylococcus aureus</i> (Nota 2)	≤ 4/2	SO	≥ 8/4	≥ 20	SO	≤ 19
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (isolats non associés à la méningite)	≤ 2/1	4/2	≥ 8/4	(Note 3)		

Note 1 :  $\beta$ -lactamase-négatif, les isolats *H. influenzae* résistants à l'ampicilline doivent être considérés comme étant résistants à l'amoxicilline-clavulanate de potassium.

Note 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.

Note 3 : La sensibilité de *S. pneumoniae* doit être déterminée au moyen d'un disque de 1 mcg d'oxacilline. Les isolats d'oxacilline de tailles  $\geq 20$  mm sont sensibles à l'amoxicilline-clavulanate de potassium. Une CMI d'amoxicilline-clavulanate de potassium devrait être déterminée sur les isolats de *S. pneumoniae* de tailles  $\leq 19$  mm.

### Valeurs de référence du contrôle de la qualité

Les tests de sensibilité normalisés nécessitent l'utilisation de microorganismes 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 7 (CLSI M100-S21).

**Tableau 7 – Valeurs de référence du contrôle de la qualité acceptables pour l'amoxicilline-clavulanate de potassium**

Microorganisme de contrôle de la qualité	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)	Diffusion sur disque (diamètre de la zone en mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC <sup>®</sup> 35218 [ <i>H. influenzae</i> contrôle de la qualité (Nota 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	Sans objet (SO)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	SO	28 à 36
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03/0,015 à 0,12/0,06	SO

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

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains selon les études d'innocuité pharmacologique, de génotoxicité et de toxicité reproductive.

### Toxicité aiguë

Les niveaux de toxicité aiguë du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium, dans des proportions 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 8 ci-dessous indique les doses létales.

**Tableau 8 – Toxicité aiguë**

Espèces	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*	

M : mâle, F : femelle, i.v : intraveineuse

\* 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 un comportement anormal 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**

#### Chez le rat

Pendant 30 jours, cinq 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 une proportion de 2/1 et à des doses de 30/15, 60/30, 300/150, 1 000/500 ou 3 000/1 500 mg/kg par jour. Un sixième groupe a servi de témoin. Des décès dus aux irritations gastro-intestinales et à un affaiblissement général ont été observés chez les rats recevant des doses de 3 000/1 500 mg/kg/jour. Des irritations gastro-

intestinales ont été notées avec toutes les doses. Les signes de toxicité comprenaient des vomissements, des selles molles à diarrhéiques, une perte de poids, et un élargissement des hépatocytes avec infiltrations positives pour la coloration PAS (Periodic Acid Schiff) et des irritations occasionnelles de la muqueuse gastrique et intestinale. Des érosions ou des ulcères plats de la muqueuse gastrique qui saignaient souvent ont été observés à partir de la dose de 1 000/500 mg/kg/jour.

#### Chez le chien

Du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans une proportion de 2/1 ont été administrés par gavage oral en doses quotidiennes de 30/15, 60/30 et 120/60 mg/kg/jour pendant 35 jours, à trois groupes de chiens beagle, chacun composé de 3 mâles et de 3 femelles. Un quatrième groupe a servi de témoin. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. De légers symptômes de vomissements et de diarrhée ont été observés pendant la durée de l'étude. Il n'y a eu aucun autre changement marqué dans les manifestations comportementales apparentes. L'examen histopathologique a révélé un léger élargissement des hépatocytes accompagné d'une apparence granulaire pâle chez les animaux ayant reçu la dose de 120/60 mg/kg/jour. Aucun autre changement hépatotoxique n'a été observé dans l'étude.

### **Toxicité chronique**

#### Chez le rat

Du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans une proportion de 2/1 ont été administrés par gavage oral, en doses quotidiennes de 20/10, 40/20, 100/50 et 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 l'administration 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 les résultats des analyses de laboratoire. On a effectué 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 de 62 % inférieur 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 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 activée alors qu'on a observé, à différents moments du traitement chez les mâles traités à des doses de 800/400, 100/50 et 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 Quick. À la fin de la période de suppression du médicament, tous les paramètres avaient des valeurs semblables à celles notées dans le groupe témoin. Chez les mâles traités à des doses quotidiennes de 800/400 mg/kg, les analyses du 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 avec 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.

#### Chez le chien

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 une proportion de 2/1, en doses de 10/5, 20/10, 40/20 et 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 trihydrate d'amoxicilline et le clavulanate de potassium pendant 30 jours aux deux

groupes, puis on les a sacrifiés. On a surveillé l'état général des animaux et les résultats des analyses de laboratoire. On a effectué des observations post-mortem et des analyses histopathologiques.

Aucun décès n'a été signalé pendant l'étude. De la 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 % du glucose sérique 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 avec 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'antré 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 analyses 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 similaire a démontré qu'en utilisant seulement l'acide clavulanique on obtenait, avec des doses identiques, des effets semblables à ceux mentionnés ci-dessus.

### **Génotoxicité**

Le potentiel génotoxique de l'amoxicilline-acide clavulanique a été évalué dans le cadre de tests de dépistage de dommages chromosomiques (test du micronoyau et test de létalité dominante chez la souris) et de conversion de gènes. Tous se sont révélés négatifs.

### **Carcinogénicité**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur l'amoxicilline-acide clavulanique ou ses composants.

## Études sur la reproduction

### Fertilité et capacité reproductrice en général

Du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium dans une proportion 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, 100/50 et 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 avec 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 du poids corporel moyen et une augmentation modérée de la fréquence des selles molles ont pu être reliés 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 avec 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 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 eu 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 avec une dose quotidienne de 400 mg/kg, qui souffraient 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 une proportion de 2/1, en doses quotidiennes de 20/10, 100/50 et 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 avec 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 avec des doses quotidiennes de 100/50 et 800/400 mg/kg. Parmi les autres anomalies notées chez les petits, citons des sternèbres surnuméraires (1 petit), de nombreuses pétéchies sur l'estomac et des sternèbres déplacées (1 petit), des lèvres fendues 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 une proportion de 2/1 en doses quotidiennes de 20/10, 100/50 et 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 avec des doses quotidiennes de 800/400 mg/kg. On a observé 6 décès : 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 avec 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 avec 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 et chez le 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 eu 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.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection

##### Poudre pour solution

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre l'association **amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de l'association **amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Certaines personnes recevant des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, comme l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, ont présenté des réactions allergiques graves, entraînant parfois le décès.
- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique à une céphalosporine, à une pénicilline, ou à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de commencer un traitement par l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection.
- Pour de plus amples renseignements, notamment sur les symptômes, veuillez consulter les sections commençant par les énoncés suivants :
  - « Afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament... »
  - « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à... »

#### Pour quoi l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est-il utilisé?

- L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est utilisée pour traiter certaines infections bactériennes, y compris les infections des organes suivants :
  - Nez, oreilles et gorge
  - Appareil respiratoire
  - Organes génitaux et voies urinaires
  - Peau et tissus mous
  - Os et articulations
  - Organes abdominaux
- L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est également utilisée pour aider à prévenir les infections chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale.

### **Comment l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection agit-il?**

L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est un antibiotique, appartenant à un groupe d'antibiotiques appelés pénicillines. L'amoxicilline agit en tuant les bactéries qui causent des infections. Elle tue les bactéries en les empêchant de fabriquer leurs parois cellulaires. L'acide clavulanique aide l'amoxicilline à tuer les bactéries.

Les antibactériens comme l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume banal.

### **Quels sont les ingrédients dans l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection?**

Ingrédients médicinaux : Amoxicilline (sous forme d'amoxicilline sodique) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)

Ingrédients non médicinaux : Aucun

### **L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Poudre pour solution de 500 mg/100 mg

Poudre pour solution de 1000 mg/200 mg

Poudre pour solution de 2000 mg/200 mg

### Composition du contenant :

Fioles de verre transparentes de 20 mL (type II) munis de bouchons en caoutchouc butyle bromé sans latex et de capuchons bordés de polypropylène-aluminium. Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

### **Ne prenez pas l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection si :**

- vous êtes allergique à l'amoxicilline ou à l'acide clavulanique ou à l'un des ingrédients de ce médicament, y compris les composants du contenant;
- vous êtes allergique aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, comme les médicaments suivants :
  - pénicillines
  - carbapénèmes
  - monobactames
  - céphalosporines
- vous avez des antécédents de jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux) et/ou de maladie du foie associée à l'amoxicilline-acide clavulanique.
- Vous avez la mononucléose

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- avez des allergies à :
  - d'autres antibiotiques, en particulier les pénicillines et les céphalosporines. Si vous êtes allergique à l'un de ces antibiotiques, vous pourriez être allergique à l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection;
  - d'autres médicaments ou d'autres substances, comme certains aliments, agents de conservation ou colorants.
- avez des problèmes de santé, en particulier les suivants :
  - problèmes de reins
  - problèmes de foie
  - affection nécessitant le contrôle des apports en potassium
  - mononucléose (fièvre glandulaire)
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez ou prévoyez le faire.

**Autres mises en garde à connaître :**

- Si vous développez une diarrhée sévère (selles très molles ou liquides), parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé, et ce, même si votre diarrhée est apparue plusieurs semaines après que vous ayez cessé de prendre l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection. La diarrhée peut signifier que vous souffrez d'une affection grave des intestins (colite). Vous aurez peut-être besoin de soins médicaux urgents. N'essayez pas de traiter les selles molles sans d'abord consulter votre professionnel de la santé (voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous).
- Si vous présentez les réactions suivantes pendant le traitement par l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection :
  - démangeaisons avec enflure
  - éruption cutanée
  - difficulté à respirer

Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé.

- L'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection peut causer des effets secondaires qui vous rendent inapte à conduire. Avant de conduire un véhicule ou de manipuler une machine, attendez de voir comment vous vous sentez après la prise de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection.
- Si vous devez subir des analyses de sang ou d'urine, avertissez votre professionnel de la santé que vous recevez l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection. Le traitement pourrait altérer les résultats de certaines analyses de sang et d'urine.
- L'utilisation de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection en trop grande quantité ou de la mauvaise façon pourrait se traduire par :
  - la croissance d'un plus grand nombre de bactéries;
  - des bactéries qui ne seront pas détruites (résistance);
  - une inefficacité du médicament dans l'avenir (résistance).

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection :**

- médicaments pour traiter la goutte et la formation de calculs (pierres) (y compris l'allopurinol et le probénécide);
- médicaments qui suppriment le système immunitaire (y compris le méthotrexate et le mycophénolate mofétil);
- médicaments utilisés pour la contraception (pilules contraceptives); vous pourriez devoir utiliser des méthodes de contraception supplémentaires, comme un condom.
- médicaments pour prévenir les caillots sanguins (y compris la warfarine).

Évitez de consommer de l'alcool pendant et quelques jours après le traitement.

**Comment prendre l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection:**

Votre professionnel de la santé vous administrera l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection de l'une ou l'autre façon suivante :

- injection intraveineuse (piqûre dans une veine ou par tubulure d'écoulement [goutte-à-goutte])
- perfusion intraveineuse (injectée lentement dans une veine)

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé décidera de la quantité de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection à administrer, de sa fréquence et durée d'administration. Il s'appuiera sur la gravité et le type de votre infection ainsi que sur votre poids corporel.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

L'injection sera administrée par votre professionnel de la santé. Il surveillera votre réponse et votre état afin de déterminer quel traitement est nécessaire. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin ou votre infirmière pour savoir quoi faire.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Maux de tête
- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée
- Indigestion
- Étourdissements
- Démangeaisons
- Urticaire
- Sensibilité de la bouche ou de la langue
- Infections à levures (muguet) de la bouche, du cuir chevelu, de la peau et des ongles
- Pendant le traitement, vous pourriez également éprouver certains effets secondaires liés à des résultats anormaux aux analyses sanguines, dont les suivants :
  - faible nombre de globules blancs
  - faible nombre de cellules participant à la coagulation du sang
  - allongement du temps requis pour la coagulation du sang
  - taux élevé d'enzymes du foie
  - cristaux dans l'urine

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			
Crampes abdominales ou d'estomac sévères			<b>X</b>
Diarrhée liquide et sévère, pouvant également être sanguinolente			<b>X</b>
Fièvre, combinée à l'un ou l'autre effet ci-dessus, ou aux deux			<b>X</b>
<b>Thrombophlébite</b> (caillot de sang dans une veine) : enflure et rougeur le long d'une veine, sensibilité au toucher			<b>X</b>
<b>Érythème polymorphe</b> (réaction cutanée allergique) : plaques rouges ou violacées surélevées, avec possiblement une cloque ou une croûte au centre; enflure des lèvres ou légère démangeaison ou sensation de brûlure possibles			<b>X</b>

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p><b>Réactions cutanées graves (RCG)</b> (réactions graves de la peau qui pourraient également toucher d'autres organes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Décollement et/ou desquamation de la peau et/ou apparition de cloques sur la peau (avec ou sans pus), pouvant aussi avoir un effet sur les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux; démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur de la peau, changements de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, teinte violacée)</li> <li>• Enflure et rougeur des yeux ou du visage</li> <li>• Malaise pseudo-grippal, fièvre, frissons, douleurs corporelles, enflure des glandes, toux</li> <li>• Essoufflement, douleur ou malaise thoracique</li> </ul>			X
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<p><b>Anaphylaxie</b> (réaction allergique) : respiration sifflante, enflure des lèvres/de la bouche, difficulté à respirer, fièvre des foies, éruption cutanée avec bosses (urticaire) ou évanouissement</p>			X
<p><b>Syndrome de Kounis</b> (problèmes cardiaques causés par une réaction allergique): symptômes d'anaphylaxie (voir ci-dessus), douleur thoracique, pression ou gêne thoracique, palpitations cardiaques, nausées ou vomissements, transpiration, essoufflement, fatigue, peau moite, sensation d'anxiété ou</p>			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
d'évanouissement, désorientation, maux d'estomac.			
<b>Vascularite d'hypersensibilité</b> (inflammation des vaisseaux sanguins) : éruption cutanée, taches rouges, urticaire, et formation de cloques sur la partie inférieure du corps			X
<b>Convulsions</b>			X
<b>Méningite aseptique</b> (inflammation de la muqueuse du cerveau) : fièvre, maux de tête, douleurs corporelles, vomissements, fatigue			X
<b>Colite associée aux antibiotiques</b> (inflammation du côlon) : diarrhée sévère, passage de sang dans les selles, fatigue, fièvre			X
<b>Hépatite</b> (inflammation du foie) : fatigue, fièvre, douleurs corporelles, urines foncées ou selles pâles, difficulté à uriner		X	
<b>Jaunisse</b> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		X	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> (éruption sévère de la peau) : rougeur, formation de cloques (sur la peau) et/ou décollement de la peau et/ou au niveau de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'enflure des glandes			X
<b>Nécrolyse épidermique toxique</b> (réaction cutanée sévère) : rougeur, formation de cloques étendues sur la peau et/ou			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
décollement de grandes parties de la peau			
<b>Dermatite bulleuse exfoliatrice</b> : éruption cutanée rouge étendue avec petites cloques contenant du pus			X
<b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)</b> : éruption cutanée rouge et squameuse avec bosses sous la peau et cloques			X
<b>Réaction au médicament s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS)</b> (réaction cutanée grave pouvant toucher un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions lymphatiques, malaise pseudo-grippal, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise thoracique, sensation de soif, mictions (fait d'uriner) moins fréquentes, diminution de la quantité d'urine			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

La poudre d'amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection doit être conservée à température ambiante, entre 15 et 30°C.

Les solutions reconstituées doivent être utilisées dans les 15 minutes suivant leur reconstitution.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de l'association amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision: 26 janvier 2023