

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

Pr APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE

Comprimés d'amoxicilline et de clavulanate de potassium

Comprimés, 250 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline) et 125 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium), orale

Comprimés, 500 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline) et 125 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium), orale

Comprimés, 875 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline) et 125 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium), orale

USP

Associations de pénicillines, comprenant des inhibiteurs de bêta-lactamases

Code ATC : J01CR02

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de l'autorisation initiale :
04 mai 2021

Date de révision :
30 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272813

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire	2023-08
--	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	12
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.4 Interactions médicament-médicament	14
9.5 Interactions médicament-aliment.....	15
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	15

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	15
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1 Mode d'action	15
10.3 Pharmacocinétique	15
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	19
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	19
14 ÉTUDES CLINIQUES	20
14.2 Études de biodisponibilité comparatives	20
15 MICROBIOLOGIE	25
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	29
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	36
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE (amoxicilline / clavulanate de potassium) est indiqué dans le traitement des infections suivantes, lorsque celles-ci sont causées par APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE des souches sensibles, productrices de β -lactamases, des bactéries sous-mentionnées :

- La sinusite causée par des souches de *H. influenzae* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.
- L'otite moyenne causée par des souches de *H. influenzae* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.
- Les infections des voies respiratoires inférieures causées par des souches de *H. influenzae*, de *K. pneumoniae*, de *S. aureus* ou de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.
- Les infections de la peau et des tissus mous causées par des souches de *S. aureus*.
- Les infections des voies urinaires causées par des souches de *E. coli*.

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

Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE et des autres agents antibactériens, APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE ne doit être utilisé que pour traiter des infections dont la cause confirmée ou fortement soupçonnée est une bactérie sensible. Si des renseignements sont connus sur la culture et la sensibilité, ils doivent être pris en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les renseignements épidémiologiques locaux, les tendances en matière de sensibilité et les lignes directrices locales officielles sur la prescription d'antibiotiques peuvent aider au choix empirique d'un traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE est contre-indiqué chez les patients allergiques à la pénicilline ou aux céphalosporines, c'est-à-dire aux médicaments qui renferment un cycle β -lactame, ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE est contre-indiqué chez les patients chez qui on soupçonne ou on a diagnostiqué une mononucléose infectieuse.

APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE est également contre-indiqué chez les patients qui ont déjà souffert d'une jaunisse ou d'un dysfonctionnement hépatique associés à l'amoxicilline / au clavulanate de potassium.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

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

Pour les infections légères ou modérées, la posologie habituelle chez l'adulte est d'un comprimé APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 500 mg / 125 mg toutes les 12 heures ou d'un comprimé APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 250 mg / 125 mg toutes 8 heures. Pour les infections légères ou modérées (y compris les infections chroniques et récurrentes des voies urinaires et les infections des voies respiratoires inférieures), la posologie est de 1 comprimé d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE 875 mg / 125 mg toutes les 12 heures ou 1 comprimé d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE 500 mg / 125 mg toutes les 8 heures.

Les comprimés ne doivent pas être fractionnés ou divisés.

Les enfants pesant plus de 38 kg doivent recevoir la posologie recommandée pour les adultes.

Insuffisance rénale

En présence d'atteinte rénale, les ajustements posologiques reposent sur le taux maximal d'amoxicilline recommandé. Les présentations d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE dont la proportion d'amoxicilline et de clavulanate est de 7:1 (p. ex. les comprimés APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 875 mg / 125 mg) ne doivent être utilisées que chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min.

Adultes

Clairance de la créatinine > 30 mL/min	Aucun ajustement nécessaire
Clairance de la créatinine de 10 à 30 mL/min	500 mg / 125 mg administrés deux fois par jour
Clairance de la créatinine < 10 mL/min	500 mg / 125 mg administrés une fois par jour
Hémodialyse	Un comprimé de 500 mg / 125 mg toutes les 24 heures PLUS un comprimé de 1 500 mg / 125 mg durant la dialyse, à répéter à la fin du traitement de dialyse (en raison de la diminution des concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique).

Seuls les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min devraient prendre les comprimés à 875 mg / 125 mg (proportion d'amoxicilline et de clavulanate de 7:1).

4.4 Administration

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

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

5 SURDOSAGE

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

De nombreux patients ont été asymptomatiques après un surdosage ou ont principalement présenté des symptômes gastro-intestinaux, y compris des maux d'estomac, des douleurs abdominales, des vomissements et la diarrhée. On a également observé une éruption cutanée, une hyperactivité ainsi que la somnolence chez un petit nombre de patients. Une cristallurie à

l'amoxicilline dans quelques cas donnant lieu à une insuffisance rénale a été observée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

En cas de surdosage, cesser l'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE, soulager les symptômes et entreprendre des mesures de soutien au besoin. Les symptômes gastro-intestinaux et le déséquilibre hydro-électrolytique peuvent être traités symptomatiquement. APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE peuvent être éliminés de la circulation sanguine par l'hémodialyse. Une étude prospective menée chez 51 enfants dans un centre antipoison révèle que les surdosages de moins de 250 mg/kg d'amoxicilline ne sont pas associés à des symptômes cliniques significatifs et ne nécessitent pas de vidange gastrique.

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / emballage	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés Comprimés APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 250 mg / 125 mg : 250 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 2:1) Comprimés APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 500 mg / 125 mg : 500 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 4:1) Comprimés APO-AMOXICILLIN-	Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / emballage	Ingrédients non médicinaux
	CLAVULANATE à 875 mg / 125 mg : 875 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 7:1)	

Présentation des formes posologiques

Comprimés :

Comprimés APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 250 mg / 125 mg :

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

Comprimés APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 500 mg / 125 mg :

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

Comprimés APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 875 mg / 125 mg :

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

APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE satisfait l'essai de dissolution no. 2 de l'USP.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Tout au long de la thérapie à l'aide d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE, il convient de garder à l'esprit la possibilité d'une surinfection provoquée par des agents pathogènes tels que les champignons ou les bactéries. Dans le cas d'une surinfection (habituellement à *Aerobacter*, à *Pseudomonas* ou à *Candida*), le traitement par APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE doit être interrompu, et un traitement approprié doit être instauré.

L'emploi prolongé pourrait également à l'occasion donner lieu à un surcroissement des organismes non sensibles.

L'érythème morbilliforme attribuable à l'ampicilline chez des patients atteints de mononucléose infectieuse est bien étayé. Cette réaction a aussi été signalée avec l'amoxicilline. Une réaction similaire pourrait aussi se produire suite à l'utilisation d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE.

Maladie associée à *Clostridium difficile*

On a fait état de maladie associée à *Clostridium difficile* par suite de l'emploi de nombreux antibactériens, y compris l'amoxicilline / clavulanate de potassium. La gravité de la maladie associée à *Clostridium difficile* peut varier, allant d'une diarrhée légère à une colite fatale. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, du syndrome colectasique ou de perforation du côlon après la prise d'un antibactérien. On a signalé la maladie associée à *Clostridium difficile* plus de 2 mois après l'emploi d'antibactériens.

L'antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, responsables de l'installation de la maladie à *Clostridium difficile*. Cette dernière peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et s'avérer réfractaire au traitement antibiotique.

Si le diagnostic de maladie associée à *Clostridium difficile* est soupçonné ou confirmé, on doit amorcer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers répondent habituellement à l'arrêt de la prise des antimicrobiens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit songer à prendre en charge le patient par l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines, et par l'instauration d'une antibiothérapie par un médicament cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. On doit recourir à l'évaluation chirurgicale si elle est indiquée sur le plan clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cardiovasculaire

Un allongement anormal du temps de Quick (augmentation du rapport international normalisé [RIN]) a été signalé chez des patients ayant reçu amoxicilline / clavulanate de potassium en association avec des anticoagulants oraux. Une surveillance appropriée devrait être entreprise lorsque des anticoagulants sont prescrits en association. Des ajustements de la dose d'anticoagulants oraux pourraient s'avérer nécessaires pour maintenir le niveau d'anticoagulation désiré.

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'hépatite et l'ictère cholestasique transitoires ont été rarement signalés. Ces manifestations ont été observées avec d'autres pénicillines et céphalosporines. Les manifestations d'atteinte hépatique associées à APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE peuvent être graves et se produisent surtout chez les hommes et les personnes âgées, et peuvent être liées à un traitement prolongé. Ces effets ont été très rarement signalés chez des enfants. D'habitude, les signes et les symptômes se présentent durant ou peu après le traitement, mais ils peuvent aussi apparaître plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. L'hépatotoxicité liée à APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE habituellement réversible, mais de rares cas de décès ont été rapportés (on estime qu'il y a eu moins de 1 rapport de décès pour 4 millions d'ordonnances à l'échelle mondiale). En général, ces cas étaient associés à des maladies sous-jacentes graves ou à d'autres médicaments pris en concomitance (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Foie](#)).

APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent des manifestations de dysfonctionnement hépatique.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales, y compris :

- l'œdème de Quincke;
- des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes;
- des réactions indésirables cutanées sévères (p. ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux [syndrome DRESS]). Ces réactions ont été rapportées chez des patients traités par la pénicilline, y compris amoxicilline / clavulanate de potassium;
- un syndrome de Kounis, soit une réaction allergique grave qui, à son tour, peut entraîner un infarctus du myocarde. Les symptômes que provoquent de telles réactions peuvent inclure une douleur thoracique s'accompagnant d'une réaction allergique à l'amoxicilline et au clavulanate.

(Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#))

Bien que la plupart du temps ces réactions fassent suite à une thérapie parentérale, elles se sont produites chez des patients traités oralement avec des pénicillines. L'apparition de ces réactions est plus probable chez des sujets que l'on sait sensibles à de nombreux allergènes. Des patients dont l'anamnèse révélait déjà une hypersensibilité aux céphalosporines ont manifesté des réactions graves lors d'un traitement par les pénicillines. Avant d'entreprendre un traitement à l'aide d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE, une recherche approfondie doit être menée pour déceler des réactions antérieures potentielles d'hypersensibilité à la pénicilline, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Si une réaction allergique survient, l'utilisation d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE devrait être cessée et une thérapie de remplacement appropriée devrait être instituée. Les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves exigent un traitement immédiat à l'épinéphrine. On peut aussi avoir recours à l'oxygénation, à l'administration de stéroïdes par voie intraveineuse et au rétablissement de la fonction respiratoire, notamment l'intubation, s'il y a lieu.

Surveillance et tests de laboratoire

Si la thérapie par APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE est prolongée, les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique devraient être évaluées périodiquement.

Rénal

L'amoxicilline / clavulanate de potassium sont surtout excrétés par le rein. En présence d'atteinte rénale, les ajustements posologiques doivent être effectués en fonction du taux maximal d'amoxicilline recommandé (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

Très rarement, une cristallurie a été observée chez des patients présentant un débit urinaire réduit, principalement sous traitement parentéral. Au cours de l'administration de fortes doses d'amoxicilline, il est recommandé de maintenir un apport liquidien approprié ainsi qu'un débit urinaire adéquat afin de réduire la possibilité de cristallurie à l'amoxicilline (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Sensibilité/résistance

La prescription d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée ne procurera probablement aucun bienfait au patient et risque d'entraîner l'apparition de bactéries résistantes au médicament.

Peau

Des réactions indésirables cutanées sévères ont été rapportées chez des patients traités par amoxicilline / clavulanate de potassium (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Dans le cadre d'une étude unique menée chez des femmes ayant eu une rupture prématurée des membranes du fœtus (avant terme), on a signalé que le traitement prophylactique par amoxicilline / clavulanate de potassium peut être associé à un risque accru d'entérococolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né. On devrait donc éviter d'employer ce médicament durant la grossesse, à moins qu'il ne soit jugé essentiel par le médecin.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Deux études de base réunissant 1 191 sujets traités pour des infections des voies respiratoires inférieures ou des infections urinaires compliquées ont comparé les posologies des comprimés amoxicilline / clavulanate de potassium à 875 mg administrés toutes les 12 heures aux comprimés amoxicilline / clavulanate de potassium à 500 mg administrés toutes les 8 heures. La manifestation indésirable la plus fréquente était la diarrhée; taux d'incidence similaires (14,9 % et 14,3 %, respectivement) pour les groupes sous 875 mg toutes les 12 heures et 500 mg toutes les 8 heures. Toutefois, il y avait une différence statistiquement significative dans les taux de diarrhée modérée à sévère entre les posologies, soit 3,4 % dans le groupe sous 875 mg toutes les 12 heures et 5,9 % dans le groupe sous 500 mg toutes les 8 heures.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE n'est pas indiqué pour la population pédiatrique (voir [1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#)).

Un essai clinique américano-canadien a comparé un traitement de 10 jours par l'amoxicilline/clavulanate de potassium b.i.d. (45/6,4 mg/kg/jour toutes les 12 heures) à un traitement de 10 jours par l'amoxicilline/clavulanate de potassium t.i.d. (40/10 mg/kg/jour toutes les 8 heures) chez 575 patients souffrant d'otite moyenne aiguë âgés de 2 mois à 12 ans. Le profil de sécurité observé était similaire à celui des adultes (diarrhée). L'incidence de l'érythème fessier relié/ peut-être relié était également inférieure chez les patients qui ont reçu le traitement b.i.d. que chez les patients ayant reçu le traitement t.i.d. (3,1% vs. 6,6% ; p=0,054).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés lors de la thérapie par l'amoxicilline / clavulanate de potassium.

On a signalé de très rares cas de langue noire et pileuse. On a aussi signalé de très rares cas de coloration dentaire chez les enfants et les adultes. Une bonne hygiène bucco-dentaire peut aider à prévenir la coloration dentaire, car il suffit souvent de se brosser les dents pour la faire disparaître.

Effets sur le système nerveux central

Méningite aseptique.

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

Réactions gastro-intestinales

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

Systèmes sanguins et lymphatiques

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

Système immunitaire

Nota : En présence de toute réaction cutanée d'hypersensibilité (dermatite), cesser l'administration d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité](#)).

Réactions d'hypersensibilité générales : Éruptions érythémateuses et maculopapuleuses, urticaire, anaphylaxie, vascularite allergique et prurit.

Réactions indésirables cutanées sévères : Des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont été rarement rapportés. Entre autres réactions rares, l'angio-œdème, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la dermatite bulleuse ou exfoliative et la pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été observés, comme tel est le cas avec d'autres bêta-lactamines. Des réactions médicamenteuses s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS) ont également été rapportées.

Autres troubles du système immunitaire : Érythème morbilliforme chez les patients atteints de mononucléose. La néphrite interstitielle peut se produire dans de rares cas, ainsi que le syndrome de Kounis et un syndrome évoquant la maladie sérique.

Foie

L'hépatite et l'ictère cholestatique transitoires ont été rarement signalés. Ces manifestations ont été observées avec d'autres pénicillines et céphalosporines. Des hausses modérées des taux d'AST (SGOT), de phosphatase alcaline, de déshydrogénase lactique et d'ALT (SGPT) ont été constatées chez des patients traités avec des antibiotiques du groupe des ampicillines. On en ignore toujours l'importance clinique.

Autres

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

Troubles rénaux ou des voies urinaires

Très rarement : cristallurie et néphrite interstitielle (voir [5 SURDOSAGE](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Une augmentation du temps de Quick, du RIN ou du temps de saignement ont été signalés chez des patients sous anticoagulants coumariniques tels l'acénocoumarol et la warfarine chez qui on a associé un traitement avec l'amoxicilline ou l'amoxicilline / clavulanate de potassium. Si la coadministration est nécessaire, le temps de Quick ou le RIN doivent être étroitement surveillés dès l'ajout ou le retrait de l'antibiotique.

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

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

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-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

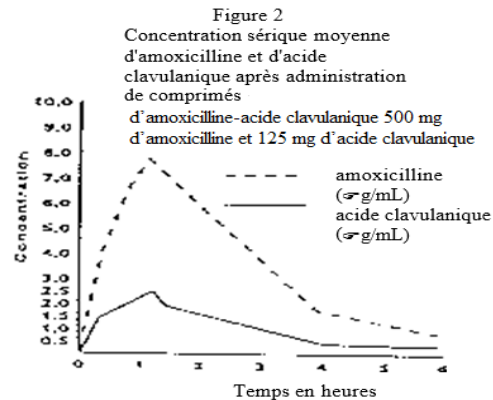
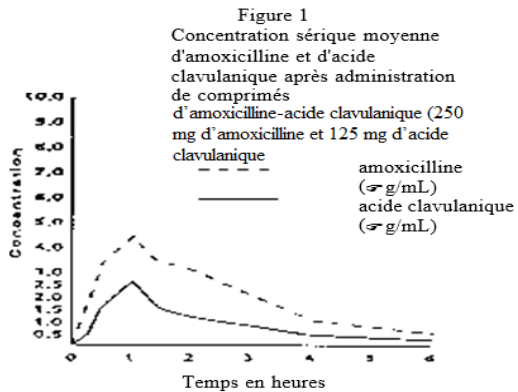
L'amoxicilline exerce une action bactéricide sur les organismes sensibles pendant la phase de multiplication active, en inhibant la biosynthèse des mucopeptides de la paroi de la cellule bactérienne. L'acide clavulanique inhibe certaines β -lactamases de certains micro-organismes et permet ainsi à l'amoxicilline d'inhiber les organismes qui lui résisteraient autrement (ou qui résistent à l'ampicilline) en produisant des β -lactamases sensibles à l'acide clavulanique.

10.3 Pharmacocinétique

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

Adultes

Les profils sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique après ingestion de doses uniques de comprimés amoxicilline / clavulanate de potassium à 250 mg / 125 mg (250 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique, soit une préparation ayant une proportion de 2:1) ou de comprimés amoxicilline / clavulanate de potassium e à 500 mg / 125 mg (500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique, soit une préparation ayant une proportion de 4:1) sont présentés ci-dessous aux figures 1 et 2.



Certains paramètres pharmacocinétiques et l'excrétion urinaire de ces deux préparations sont indiqués dans les [tableaux 2](#) et [3](#).

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques

Paramètre*	Amoxicilline / Clavulanate de potassium Comprimés à 250 mg / 125 mg		Amoxicilline / Clavulanate de potassium Comprimés à 500 mg / 125 mg	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
C _{max} (mcg/mL)	4,45 ± 0,91	2,27 ± 0,76	7,66 ± 1,65	2,33 ± 0,73
T _{max}	1,39 ± 40,65	1,08 ± 0,32	1,35 ± 0,31	1,22 ± 0,40
ASC (mcg/mL.h)	11,39 ± 1,60	4,73 ± 1,67	20,15 ± 3,31	5,24 ± 1,63

* C_{max} : concentration sérique maximale ± É-T

T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale ± É-T

ASC : aire sous la courbe ± É-T

Tableau 3 Excrétion urinaire d'amoxicilline (mg) et d'acide clavulanique (mg)

Période de recueil	Amoxicilline / Clavulanate de potassium Comprimés à 250 mg / 125 mg		Amoxicilline / Clavulanate de potassium Comprimés à 500 mg / 125 mg	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
0 à 2 heures	77,72 ± 44,69	19,71 ± 15,00	228,84 ± 141,87	18,07 ± 8,47
2 à 4 heures	65,00 ± 40,65	11,22 ± 7,77	131,41 ± 63,93	11,76 ± 5,99
4 à 6 heures	15,80 ± 11,82	2,24 ± 1,40	40,17 ± 22,81	4,19 ± 3,75
Excrétion totale	158,72 ± 54,48	33,18 ± 16,61	391,30 ± 194,01	33,27 ± 13,68
% d'excrétion	63,5 %	26,5 %	78,3 %	26,6 %

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

On a comparé le profil pharmacocinétique de 24 heures de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique suivant l'administration de comprimés d'amoxicilline / clavulanate de potassium à 875 mg / 125 mg toutes les 12 heures, de comprimés d'amoxicilline / clavulanate de potassium à 500 mg / 125 mg toutes les 8 heures, de comprimés d'amoxicilline / clavulanate de potassium à 500 mg / 125 mg toutes les 12 heures et de comprimés d'amoxicilline / clavulanate de potassium à 250 mg / 125 mg toutes les 8 heures avec un léger repas chez des sujets en santé. Certains paramètres pharmacocinétiques pour ces préparations apparaissent dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 Concentrations plasmatiques d'amoxicilline et d'acide clavulanique

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

* Administré au début d'un repas léger.

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

L'aire sous la courbe (0-24 h) pour l'amoxicilline était comparable entre les posologies d'amoxicilline / clavulanate de potassium à 875 mg / 125 mg à 2 f.p.j. et d'amoxicilline / clavulanate de potassium à 500 mg / 125 mg à 3 f.p.j. et entre les posologies d'amoxicilline / clavulanate de potassium à 500 mg / 125 mg à 2 f.p.j. et d'amoxicilline / clavulanate de potassium à 250 mg / 125 mg à 3 f.p.j. Bien que les valeurs T_{CMI} (temps au-delà de la CMI de

1 mcg/mL) étaient légèrement réduites avec la posologie à 2 f.p.j., aucune différence n'a été observée au chapitre de la demi-vie ou de la C_{max} après normalisation des doses d'amoxicilline et d'acide clavulanique.

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

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'exigences particulières pour la manipulation de ce produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

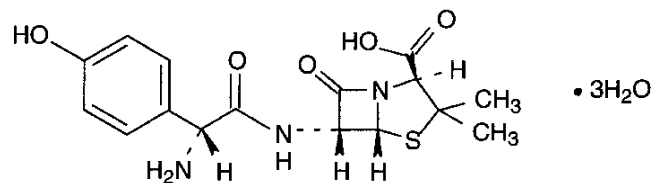
Nom propre : Amoxicilline : Clavulanate de potassium

Amoxicilline

Nom chimique : Acide 6-[-(-)- α -amino-4-hydroxyphénylacétamido]-pénicillanique trihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$; 419,47 g/mol (forme trihydratée) et 365,41 g/mol (forme anhydre)

Formule de structure :



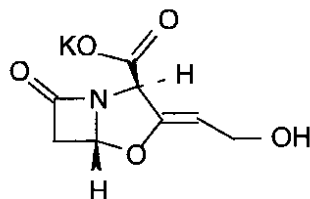
Propriétés physicochimiques : Le trihydrate d'amoxicilline est une poudre blanc cassé ou blanche fortement hygroscopique. Légèrement soluble dans l'eau et le méthanol; insoluble dans le benzène, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme. Solution aqueuse à 0,2 % : 3,5 à 6,0.

Clavulanate de potassium

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_8NO_5K$; 199,16 g/mol (radical libre) et 237,25 g/mol (sel de potassium)

Formule de structure :



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE, comprimés de 250 mg / 125 mg (Apotex Inc.) et CLAVULIN^{MD}-250, comprimés de 250 mg / 125 mg (SmithKline Beecham) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 38 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Amoxicilline (1 x 250 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (mcg•h/mL)	11,0 11,2 (17)	10,4 10,5 (17)	106,6	102,9-110,3
ASC _I (mcg•h/mL)	11,4 11,5 (17)	10,7 10,9 (17)	107,1	103,4-110,8
C _{max} (mcg/mL)	4,20 4,41 (28)	3,87 4,10 (30)	108,6	99,1-119,0
T _{max} (h) ³	1,68 (64)	1,97 (57)		
T _{1/2} (h) ³	1,17 (16)	1,12 (15)		

¹ APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE [amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 250 mg / 125 mg (Apotex Inc.)

² CLAVULIN^{MD}-250 [d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 250 mg / 125 mg (SmithKline Beecham)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Acide clavulanique (1 x 250 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	4 326 4 918 (41)	4 585 4 909 (39)	94,3	81,8-108,9
ASC _I (ng•h/mL)	4 472 5 055 (40)	4 730 5 041 (38)	94,5	82,2-108,7
C _{max} (ng/mL)	2 178 2 528 (46)	2 145 2 342 (44)	101,5	86,4-119,4
T _{max} (h) ³	1,10 (20)	1,22 (22)		
T _{1/2} (h) ³	1,15 (16)	1,11 (16)		

¹ APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE [amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 250 mg / 125 mg (Apotex Inc.)

² CLAVULIN^{MD} -250 [d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 250 mg / 125 mg (SmithKline Beecham)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE, 500 mg/125 mg (Apotex Inc.) et des comprimés de CLAVULIN^{MD} -500F, 500 mg/125 mg (SmithKline Beecham) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 24 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Amoxicilline (1 x 500 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (mcg•h/mL)	21,2 21,4 (15)	20,7 21,1 (18)	102,0	98,2-106,0
ASC _I (mcg•h/mL)	21,5 21,8 (15)	21,1 21,4 (18)	102,1	98,3-106,0
C _{max} (mcg/mL)	7,45 7,66 (23)	7,65 7,86 (23)	97,4	89,8-105,6
T _{max} (h) ³	2,01 (51)	1,69 (31)		
T _{1/2} (h) ³	1,08 (12)	1,10 (16)		

¹ APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE [amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 500 mg / 125 mg (Apotex Inc.)

² CLAVULIN^{MD}-500F [d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 500 mg / 125 mg (SmithKline Beecham)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Acide clavulanique (1 x 500 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	6 012 6 233 (27)	5 840 6 103 (30)	102,9	89,8-117,9

Acide clavulanique (1 x 500 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _i (ng•h/mL)	6 134 6 357 (27)	5 973 6 236 (30)	102,7	89,8-117,5
C _{max} (ng/mL)	3 217 3 315 (24)	2 998 3 087 (24)	107,3	95,6-120,5
T _{max} (h) ³	1,07 (22)	1,13 (26)		
T _{1/2} (h) ³	1,02 (13)	0,98 (16)		

¹ APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE [amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 500 mg / 125 mg (Apotex Inc.)

² CLAVULIN^{MD}-500F [d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 500 mg / 125 mg (SmithKline Beecham)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE, 875 mg / 125 mg (Apotex Inc.) et des comprimés de CLAVULIN^{MD} -875, 875 mg / 125 mg (SmithKline Beecham) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 37 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Amoxicilline (1 x 875 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (mcg•h/mL)	31,5 32,0 (18)	29,9 30,6 (21)	105,4	99,7-111,4

Amoxicilline (1 x 875 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _i (mcg•h/mL)	32,3 32,8 (18)	30,6 31,4 (20)	105,5	99,9-111,5
C _{max} (mcg/mL)	9,80 10,2 (28)	10,1 10,6 (31)	97,5	89,4-106,4
T _{max} (h) ³	2,30 (52)	1,89 (56)		
T _{1/2} (h) ³	1,15 (16)	1,16 (16)		

¹ APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE [amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 875 mg / 125 mg (Apotex Inc.)

² CLAVULIN^{MD} -875 [d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 875 mg / 125 mg (SmithKline Beecham)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Acide clavulanique (1 x 875 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	6 329 6 909 (36)	6 325 6 886 (35)	100,1	87,2-114,8
ASC _i (ng•h/mL)	6 484 7 048 (35)	6 486 7 030 (35)	100,0	87,7-114,0
C _{max} (ng/mL)	3 225 3 549 (33)	3 005 3 392 (40)	107,3	91,3-126,2

Acide clavulanique (1 x 875 mg d'amoxicilline / 125 mg d'acide clavulanique) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
T _{max} (h) ³	1,09 (35)	1,30 (49)		
t _{1/2} (h) ³	1,46 (13)	1,44 (21)		

¹ APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE [amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 875 mg / 125 mg (Apotex Inc.)

² CLAVULIN^{MD} -875 [d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)] comprimés, 875 mg / 125 mg (SmithKline Beecham)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

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.

Tableau 5 Sensibilité *in vitro* des micro-organismes à l'amoxicilline-clavulanate

Un astérisque (*) indique qu'une efficacité clinique à l'amoxicilline-clavulanate a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques.
Les organismes qui ne produisent pas de 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.
Espèces généralement sensibles
<u>Micro-organismes aérobies Gram positif :</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> [†]
<i>Streptococcus agalactiae</i> [†]
Esp. <i>Streptococcus</i> (autre bêta-hémolytique) [†]
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)*
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (sensible à la méthicilline)
Staphylocoque négatif quant à la coagulase (sensible à la méthicilline)

<p><u>Micro-organismes aérobies Gram négatif :</u> <i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis*</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i></p>
<p><u>Micro-organismes anaérobies Gram positif :</u> Esp. <i>Clostridium</i> Esp. <i>Peptostreptococcus</i></p>
<p><u>Micro-organismes anaérobies Gram négatif :</u> <i>Eikenella corrodens</i> Esp. <i>Fusobacterium</i> Esp. <i>Porphyromonas</i> Esp. <i>Prevotella</i></p>
<p>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut s'avérer problématique</p>
<p><u>Micro-organismes aérobies Gram positif :</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>⁺ Streptocoques du groupe <i>viridans</i></p>
<p><u>Micro-organismes aérobies Gram négatif :</u> <i>Escherichia coli*</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae*</i> Esp. <i>Klebsiella</i> <i>Proteus vulgaris</i> Esp. <i>Salmonella</i> Esp. <i>Shigella</i></p>
<p><u>Micro-organismes anaérobies Gram négatif :</u> <i>Bacteroides fragilis</i> Esp. <i>Bacteroides Bacteroides thetiotamicron</i></p>
<p>Micro-organismes intrinsèquement résistants</p>
<p><u>Aérobies Gram positif :</u> <i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><u>Aérobies Gram négatif :</u> Esp. <i>Acinetobacter</i> Esp. <i>Aeromonas</i> Esp. <i>Citrobacter</i> Esp. <i>Enterobacter</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i></p>

Esp. <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia marcescens</i>

Épreuve de sensibilité

Critères d'interprétation des épreuves de dilution et de diffusion sur disque

La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et les résultats des épreuves de diffusion sur disque doivent être interprétés selon le [tableau 4](#) et sont fondés sur les méthodes CLSI (CLSI M7-A9¹⁰ et M2-A10¹¹). Le mode de dilution recommandé utilise une proportion constante d'amoxicilline-clavulanate de potassium de 2:1 dans tous les tubes à essai contenant diverses quantités d'amoxicilline. La CMI est exprimée sous forme de concentration d'amoxicilline en présence d'acide clavulanique et à une constante de 2 parties d'amoxicilline pour 1 partie d'acide clavulanique. La méthode du disque consiste à utiliser des disques de papier imprégnés de 30 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 micro-organisme n'est pas entièrement sensible à d'autres agents antimicrobiens cliniquement possibles, le test devrait être répété. Cette catégorie laisse supposer une applicabilité clinique au niveau des parties du corps où le médicament se concentre physiologiquement ou dans les situations où de fortes doses d'antimicrobien peuvent être utilisées. Cette catégorie fournit également une zone tampon empêchant de petits facteurs non 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> (Note 1)	≤ 4/2	Sans objet (s. o.)	≥ 8/4	≥ 20	s. o.	≤ 19
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	≥ 18	14 à 17	≤ 13
<i>Staphylococcus aureus</i> (Note 2)	≤ 4/2	s. o.	≥ 8/4	≥ 20	s. o.	≤ 19

Agent pathogène	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)			Diffusion sur disque (diamètre de la zone en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (isolats non associés à la méningite)	≤ 2/1	4/2	≥ 8/4	(Note 3)		

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

Note 2 : Les staphylocoques 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 ≥ 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* avec des zones d'oxacilline de tailles ≤ 19 mm.

Valeurs de référence du contrôle de la qualité

Les tests de sensibilité normalisés nécessitent l'utilisation de micro-organismes de contrôle de la qualité afin de déterminer le rendement de ces épreuves. Les résultats du contrôle de la qualité prévus fondés sur la CMI CLSI et les méthodes de diffusion sur disque font l'objet du [tableau 7](#) (CLSI M100-S21).

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

Micro-organisme de contrôle de la qualité	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)	Diffusion sur disque (diamètre de la zone en mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 [<i>H. influenzae</i> – contrôle de la qualité (Note 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 (s. o.)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	s. o.	28 à 36
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03/0,015 à 0,12/0,06	s. o.

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

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Dose unique

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 ₅₀ (mg/kg)**
Rats	Orale	M	2:1	> 5 000
		F	2:1	> 5 000
Souris	Orale	M	2:1	> 5 000
		F	2:1	> 5 000
Rats	Orale	M	4:1	> 5 000
		F	4:1	> 5 000
Souris	i.v.	M	4:1	1 850
		F	4:1	1 960
	Orale	M	4:1	> 5 000
		F	4:1	> 5 000
	i.v.	M	4:1	1 715-2 450*
		F	4:1	1 715-2 450*

* Quantité estimée

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

Tous les animaux sont restés en observation pendant 14 jours. Au début, les fèces des rats avaient une consistance molle, mais elles sont redevenues normales avant la fin de la période d'observation. Toutes les souris ont manifesté des réactions légères et reliées à la dose, qui ont duré jusqu'à 72 heures dans certains cas, mais leur état est resté satisfaisant pendant le reste de l'étude. Les animaux traités par voie intraveineuse qui ont survécu ont eu de légères convulsions et 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 DL₅₀ a été de 1 360 mg/kg. Cette dernière se compare à une DL₅₀ 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.

Doses répétées

Chez le rat

Pendant quatre semaines, trois groupes de rats, chacun composé de 10 mâles et de 10 femelles, ont reçu par gavage oral du trihydrate d'amoxicilline et du clavulanate de potassium formulé dans une proportion de 2:1 et à des doses de 20/10, 60/30 ou 180/90 mg/kg par jour. Un quatrième groupe a servi de témoin. On a surveillé l'état général des animaux et procédé aux analyses de laboratoire. On a fait des observations post-mortem et des analyses histopathologiques. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Mise à part l'observation de fèces molles chez tous les groupes traités, les rats n'ont manifesté aucun signe clinique particulier. Les groupes traités et le groupe témoin ont pris du poids de façon similaire et ont consommé une quantité comparable de nourriture. Dans le groupe des mâles qui recevaient la dose la plus forte, la consommation d'eau a augmenté (8 %, 16,3 %, 16,8 % et 12,2 % lors des semaines 1, 2, 3 et 4 respectivement). Les rats femelles ont augmenté leur consommation d'eau de 22 %, 11 % et 13 % respectivement dans les groupes recevant les doses faibles, intermédiaires et fortes. Les paramètres sanguins des groupes testés ont été comparables à ceux du groupe témoin et se sont situés dans les limites normales acceptables. Il y a eu une augmentation statistiquement significative de la diurèse entre le groupe témoin et le groupe des mâles traités à des doses faibles ou à des doses élevées. L'examen macroscopique a révélé une incidence accrue d'agrandissement du cæcum chez tous les groupes traités, et qui était légèrement plus élevée chez ceux soumis à des doses fortes. Il y a eu une diminution statistiquement significative du poids relatif du foie chez les animaux des deux sexes (-9 %, -14 % et -9 % respectivement pour les groupes mâles traités à des doses élevées, intermédiaires et faibles et -12 %, -16 % et -6 % pour les groupes correspondants de femelles). Le poids relatif moyen du thymus des mâles traités à de fortes doses a également chuté de façon significative de 21 % et le poids relatif du cœur des femelles traitées à des doses intermédiaires a subi une baisse significative de 12 %, en comparaison des témoins. L'examen histologique des reins a révélé une infiltration cellulaire inflammatoire chronique minime chez un certain nombre d'animaux de tous les groupes; elle était associée à la dilatation de certains tubules et à la coloration basophile de l'épithélium cellulaire des tubules.

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 d'administrer le médicament aux 5 mâles et 5 femelles du groupe témoin et à ceux du groupe traité à des doses élevées, puis on les a sacrifiés. On a surveillé l'état général des animaux et 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^e 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^e 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^e et 24^e semaines, s'accompagnant d'une baisse du rapport A/G.

Un effet semblable a été observé pendant la 24^e 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

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, 60/30 et 180/90 mg/kg pendant 28 jours, à trois groupes de chiens beagle, chacun composé de 2 mâles et de 2 femelles. Un quatrième groupe a servi de témoin. On a surveillé l'état général des animaux et procédé aux analyses de laboratoire. On a fait des observations post-mortem et des analyses histopathologiques. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Les animaux traités avec des doses élevées ont aussitôt souffert de salivation excessive et, dans certains cas, de vomissements graves jusqu'à 2 heures et demie après le gavage. Des vomissements moins graves sont apparus également chez les femelles traitées avec des doses intermédiaires. L'augmentation du poids, la consommation de nourriture et d'eau et les paramètres sanguins n'ont pas été modifiés par le traitement. La glycémie des mâles qui recevaient une dose de 60/30 mg/kg par jour de médicament était plus élevée de 25 % le 13^e jour et de 11 % le 27^e jour. À la dernière prise de sang, ces deux chiens montraient une augmentation de l'azote uréique du sang moyen (70 %), des concentrations des protéines totales (5 %) et de l'albumine (10 %). Chez les chiens traités à des doses élevées, les niveaux de protéines totales et d'albumine étaient réduits (de 11 % et 10 % respectivement) le 27^e jour. Chez les chiennes traitées avec des doses de 180/90 mg/kg par jour, les prises de sang intermédiaires et finales ont révélé une réduction de 4 % des protéines totales et une réduction de 12 % et 10 % respectivement du taux d'albumine.

Tous les groupes traités présentaient une légère baisse des SGOT les 13^e et 27^e jours. Un mâle traité à de faibles doses a montré une forte enzymurie et une légère protéinurie. Chez tous les groupes traités, une légère élévation de l'osmolalité et une perte des électrolytes ont été enregistrées. Le groupe des femelles traitées à des doses faibles a montré une légère élévation des phosphatases alcalines urinaires alors que la capacité de concentration urinaire des animaux testés s'est accrue légèrement. Les observations macroscopiques post-mortem n'ont mis en évidence aucun changement lié au traitement. L'examen histologique a révélé que, dans le côlon des deux femelles traitées à des doses élevées, des glandes dilatées étaient devenues manifestes et étaient accompagnées d'une réaction inflammatoire chronique. Ces glandes

dilatées, pour l'un des deux chiens, étaient de plus localisées dans la muqueuse duodénale. Aucun autre changement n'a été observé qui aurait pu être lié au médicament testé.

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 médicament 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'antra 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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^e 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^e semaine d'étude et l'autre dans la 15^e. 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^e au 15^e 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^e 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^e et 20^e 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^e jour de gestation, pendant la lactation et jusqu'au 21^e 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^e au 20^e jour de gestation et du 1^{er} au 4^e 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^e, 8^e, 12^e et 21^e 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. CLAVULIN^{MD}, comprimés d'amoxicilline / clavulanate de potassium, 500 mg / 125 mg, 875 mg / 125 mg ; amoxicilline / clavulanate de potassium pour suspension orale, 125 mg / 31,25 mg par 5 mL, 200 mg / 28,5 mg par 5 mL, 250 mg / 62,5 mg par 5 mL, 400 mg / 57 mg par 5 mL, contrôle de soumission 235606, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (28 novembre 2022).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE

Comprimés d'amoxicilline et de clavulanate de potassium

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE** 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 d'**APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE**.

Pour quoi utilise-t-on APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE?

APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE est un antibiotique utilisé pour traiter des infections bactériennes.

Comment APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE agit-il?

Les ingrédients contenus dans APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE agissent de deux façons : l'amoxicilline tue les bactéries et l'acide clavulanique aide l'amoxicilline à tuer les bactéries.

Quels sont les ingrédients d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE?

Ingrédients médicinaux : amoxicilline (sous forme de trihydrate) et acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)

Ingrédients non médicinaux :

Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE: 250 / 125 mg, 500 / 125 mg et 875 / 125 mg amoxicilline-acide clavulanique.

Ne pas utiliser APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE si :

- Vous ou votre enfant êtes allergique :
 - À l'amoxicilline;

- Aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (comme les pénicillines et les céphalosporines);
- À l'un des autres ingrédients d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE (voir [Quels sont les ingrédients d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE?](#)).
- Vous ou votre enfant avez déjà été atteint :
 - De jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux) ou d'une maladie du foie après avoir pris APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE.
- Vous êtes atteint de mononucléose.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- Avez déjà eu une réaction allergique (une éruption cutanée, par exemple) pendant un traitement par un antibiotique.
- Commencez à avoir une éruption cutanée durant votre traitement par APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE. Dans ce cas :
 - cessez de prendre APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE;
 - parlez-en à votre professionnel de la santé sur-le-champ.
- Êtes atteint de mononucléose.
- Avez des problèmes de foie ou de reins.
- Êtes enceinte ou planifiez une grossesse.
- Allaites ou prévoyez le faire.
 - L'amoxicilline contenue dans APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE passe dans le lait maternel humain. Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Prenez une pilule contraceptive, car elle pourrait ne pas être aussi efficace si vous prenez APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE.

Autres mises en garde :

- APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE traite seulement les infections bactériennes, pas les infections virales comme le rhume.
- Même si votre état s'améliore au début du traitement, utilisez APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE exactement comme il vous a été prescrit.
- L'utilisation d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE 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.

Ne partagez pas votre médicament.

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 médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE :

- L'allopurinol ou le probénécide (pour le traitement de la goutte);
- Les anticoagulants (utilisés pour prévenir les caillots sanguins), comme la warfarine; ou
- Le mofétilmycophénolate (un immunosuppresseur).

Comment prendre APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE?

Vous devez prendre le médicament de la façon expliquée par votre professionnel de la santé. Il décidera de la quantité de médicament que vous ou votre enfant devez prendre chaque jour et du nombre de jours de traitement.

Le traitement dure normalement de 7 à 10 jours. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE pendant 48 à 72 heures de plus, selon les effets qu'aura le traitement sur vous.

Il est préférable de prendre APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE en même temps qu'un repas, mais il fait quand même effet si vous le prenez sans nourriture.

Si vous avez besoin de clarifications pour quoi que ce soit, veuillez consulter votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Adultes :

N.B.

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

Les adultes doivent habituellement prendre un comprimé APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 500 mg / 125 mg toutes les 12 heures ou d'un comprimé APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 250 mg / 125 mg toutes 8 heures. Si vous présentez une infection grave ou une infection des voies respiratoires inférieures, votre médecin vous recommandera peut-être de prendre un

comprimé APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 875 mg / 125 mg toutes les 12 heures ou un comprimé APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE à 500 mg / 125 mg toutes les 8 heures.

Les comprimés ne doivent pas être fractionnés ou divisés.

Les enfants pesant plus de 38 kg doivent recevoir la posologie recommandée pour les adultes.

Patients présentant des problèmes de rein :

Si vous éprouvez des problèmes de rein, votre médecin pourrait ajuster votre dose.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE, 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 :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- un effet secondaire très fréquent chez les adultes peut être la diarrhée (selles molles ou liquides).
- les effets secondaires fréquents peuvent être les suivants :
 - Infection aux levures des ongles, de la peau, de la bouche, du vagin, de l'estomac ou des voies urinaires;
 - Nausées ou vomissements;
 - Diarrhée (selles molles ou liquides) chez les enfants.
- les effets secondaires peu fréquents peuvent être les suivants :
 - Indigestion et maux de tête;
 - Légère éruption cutanée ou démangeaisons.
- les effets secondaires très rares peuvent être les suivants :

- Jaunissement, brunissement ou noircissement de la langue, qui peut aussi avoir une apparence velue (ou pileuse);
- Coloration possible des dents;
 - Pour réduire ou prévenir cet effet, brossez-vous bien les dents;
 - Consultez votre dentiste ou votre médecin si la coloration ne disparaît pas.

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	
RARE			
Troubles sanguins accompagnés de symptômes tels que des saignements ou ecchymoses (bleus) survenant plus facilement qu'à la normale			✓
Érythème polymorphe (réaction cutanée allergique) : plaques violacées ou rougeâtres accompagnées de démangeaisons surtout sur la paume des mains ou la plante des pieds			✓
TRÈS RARE			
Réactions allergiques : difficulté à respirer, fièvre, urticaire (bosses rouges qui démangent), démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la langue ou de la gorge			✓
Troubles du système nerveux central (crises convulsives ou épileptiques) problèmes tels que des convulsions (méningite aseptique) inflammation de la membrane protectrice entourant le cerveau			✓

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	
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : accompagnée de symptômes tels que de la diarrhée sévère (selles liquides ou sanglantes) avec ou sans fièvre, des douleurs abdominales ou une sensibilité abdominale			✓
Réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS) (réaction sévère pouvant mettre la vie en danger) : symptômes ressemblant à ceux de la grippe, accompagnés de fièvre, d'une éruption cutanée, d'enflure du visage ou des ganglions			✓
Problèmes de reins accompagnés de symptômes tels que la présence de sang dans l'urine pouvant être associée à une éruption cutanée, de la fièvre, des douleurs articulaires ou une réduction de la quantité d'urine éliminée			✓
Problèmes de foie accompagnés de symptômes tels que le jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, une urine foncée, des nausées, vomissements, douleurs abdominales, de la fièvre ou une fatigue inhabituelle			✓
Réactions cutanées sévères : (syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) ampoules et peau qui pèle, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux; ou, dans les cas plus sévères, ampoules et peau qui pèle sur une			✓

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	
grande partie du corps; douleurs ou fièvre (dermatite bulleuse ou exfoliative) éruption cutanée rouge et écaillée avec démangeaisons, accompagnée d'ampoules et de bosses sous la peau (pustulose exanthématique) éruption cutanée généralisée accompagnée de rougeur et de petites ampoules contenant du pus			
Vascularite (inflammation d'un vaisseau sanguin) : plaques rouges ou violacées surélevées sur la peau, fatigue, fièvre, engourdissement ou faiblesse			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles cardiovasculaires Syndrome de Kounis : douleur à la poitrine qui peut être le signe d'une réaction allergique potentiellement grave			✓

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 :

- 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 au 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 :

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

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

Pour en savoir plus sur APO-AMOXICILLIN-CLAVULANATE :

- 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 destinés aux patients. 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 30 août 2023