

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CLAVULIN[®]

amoxicilline : acide clavulanique

Comprimés et suspension orale

Antibiotique et inhibiteur de β -lactamases

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
24 novembre 2009

Numéro de contrôle : 132231

©2009 **GlaxoSmithKline Inc.**, Tous droits réservés

®CLAVULIN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Monographie de produit

CLAVULIN[®]

amoxicilline : acide clavulanique

Comprimés et suspension orale

Antibiotique et inhibiteur de β -lactamases

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.

Indications et usage clinique

CLAVULIN[®] (amoxicilline : acide clavulanique) est indiqué dans le traitement des infections suivantes, lorsque celles-ci sont causées par des souches sensibles, productrices de β -lactamases, des bactéries sous-mentionnées :

les infections des voies respiratoires supérieures causées par des souches de *S. aureus*;

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*, de *P. mirabilis* ou d'espèces de *Klebsiella*.

Bien que CLAVULIN[®] 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 CLAVULIN[®] 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 CLAVULIN[®] ne devrait pas nécessiter l'addition d'un autre antibiotique.

Des études de sensibilité et des cultures appropriées devraient être entreprises de façon à identifier le ou les organismes pathogènes et déterminer leur degré de sensibilité à CLAVULIN[®]. Cependant, lorsqu'il y a lieu de croire que l'infection est causée par un des organismes producteurs de β -lactamases mentionnés ci-dessus, la thérapie peut être commencée avant l'obtention des résultats des tests bactériologiques et des études de sensibilité. Aussitôt les résultats connus, la thérapie devrait être modifiée, s'il y a lieu.

Contre-indications

L'emploi de CLAVULIN[®] (amoxicilline : acide clavulanique) est contre-indiqué chez les sujets allergiques à la pénicilline ou aux céphalosporines, c'est-à-dire aux médicaments qui renferment un cycle β -lactame.

CLAVULIN[®] est également contre-indiqué chez les patients chez qui on soupçonne ou on a diagnostiqué une mononucléose infectieuse.

CLAVULIN[®] est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà souffert d'une jaunisse ou d'un dysfonctionnement hépatique associés à CLAVULIN[®].

Mises en garde

Des patients traités par la pénicilline y compris CLAVULIN[®] (amoxicilline : acide clavulanique) ont parfois des réactions graves voire fatales d'hypersensibilité (anaphylaxie et angio-œdème). 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 allergie aux céphalosporines ont manifesté des réactions graves d'hypersensibilité lors d'un traitement par les pénicillines. Avant d'entreprendre un traitement à l'aide de CLAVULIN[®] (amoxicilline : acide clavulanique), le médecin devrait s'assurer de l'absence de réactions antérieures d'hypersensibilité à la pénicilline, aux céphalosporines ou à tout autre allergène.

Si une réaction allergique survient, l'utilisation de CLAVULIN[®] devrait être cessée immédiatement et une thérapie de remplacement devrait être instituée. Les réactions anaphylactoïdes graves exigent un traitement immédiat à l'épinéphrine. On peut aussi avoir recours à l'oxygénation, à l'administration de stéroïdes par voie intraveineuse et au rétablissement de la fonction respiratoire, incluant l'intubation, s'il y a lieu.

Un allongement anormal du temps de Quick (augmentation du rapport international normalisé (RIN)) a été signalé chez des patients ayant reçu CLAVULIN[®] 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.

CLAVULIN[®] doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent des manifestations de dysfonctionnement hépatique. L'hépatotoxicité liée à CLAVULIN[®] est 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 sérieuses ou à la prise d'autres médicaments (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Foie**).

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

Précautions

Généralités

Si la thérapie par CLAVULIN[®] (amoxicilline : acide clavulanique) est prolongée, les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique devraient être évaluées périodiquement.

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

L'érythème morbilliforme attribuable à l'ampicilline chez des sujets atteints de mononucléose infectieuse est bien étayé⁵. Cette réaction a aussi été signalée avec l'amoxicilline⁴. CLAVULIN[®] pourrait produire une réaction similaire.

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

Les suspensions de CLAVULIN[®], contenant de l'aspartame, doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie.

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 CLAVULIN[®]. 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. Il semble que la maladie associée à *Clostridium difficile* survient 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

Atteinte rénale

CLAVULIN[®] est surtout excrété par le rein. L'état des connaissances actuelles ne permet pas de recommander la posologie qui conviendrait aux sujets présentant une dysfonction rénale. Par contre, on réduira la dose ou prolongera l'intervalle entre les doses, en fonction du degré de perte de la fonction rénale.

Grossesse

Dans le cadre d'une étude unique menée chez des femmes ayant eu une rupture prématurée des membranes du fœtus (avant terme), on a signalé que le traitement prophylactique par CLAVULIN[®] 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.

Mères qui allaitent

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

Interactions médicamenteuses

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'oestrogène. 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 CLAVULIN[®]. 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.

Enfants

En raison du développement incomplet de la fonction rénale chez les nouveau-nés et les nourrissons, l'élimination de l'amoxicilline peut être retardée. La dose de CLAVULIN[®] doit être modifiée chez les patients de moins de 12 semaines (3 mois) (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants**).

Chez les nourrissons de 12 semaines (3 mois) ou plus et chez les enfants, la posologie à 2 f.p.j. de CLAVULIN[®] formulé à 200 mg et à 400 mg est recommandée en raison d'une incidence significativement réduite de diarrhée avec le schéma à 2 f.p.j. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors de la thérapie par CLAVULIN[®] (amoxicilline : acide clavulanique) :

Réactions gastro-intestinales

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

Un essai clinique canado-américain a comparé la posologie de CLAVULIN[®] à 2 f.p.j. (45/6,4 mg/kg/jour toutes les 12 heures pendant 10 jours) à CLAVULIN[®] à 3 f.p.j. (40/10 mg/kg/jour toutes les 8 heures pendant 10 jours) chez 575 patients souffrant d'otite moyenne aiguë, âgés de 2 mois à 12 ans. L'incidence de la diarrhée était considérablement réduite chez les patients qui ont reçu le schéma à 2 f.p.j. par rapport aux patients qui ont reçu le schéma à 3 f.p.j. (9,6 % vs 26,7 %; $p < 0,001$). Une proportion significativement plus faible des patients qui ont reçu le schéma à 2 f.p.j. ont abandonné le traitement en raison de la diarrhée par rapport aux patients qui ont reçu le schéma à 3 f.p.j. (2,8 % vs 7,6 %; $p = 0,009$). L'incidence de l'érythème fessier relié ou peut-être relié était également inférieure chez les patients qui ont reçu le schéma à 2 f.p.j. par rapport à ceux qui ont reçu le schéma à 3 f.p.j. (3,1 % vs 6,6 %; $p = 0,054$).

Deux études de base réunissant 1191 sujets traités pour des infections des voies respiratoires inférieures ou des infections urinaires compliquées ont comparé les posologies de CLAVULIN[®] à 875 mg administrés toutes les 12 heures aux comprimés CLAVULIN[®] 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.

Réactions d'hypersensibilité

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

NOTA

L'urticaire et d'autres éruptions ainsi que des réactions qui ressemblent à la maladie sérique peuvent être contrôlés par l'emploi d'antihistaminiques et, si nécessaire, par la corticothérapie par voie générale. Toutefois, si le médecin observe de telles réactions, il doit aussitôt arrêter l'administration de CLAVULIN[®] à moins qu'il ne juge que la vie du patient est menacée et que seul CLAVULIN[®] peut lutter contre la maladie.

Foie

L'hépatite et l'ictère cholestatique transitoires ont été rarement signalés. Ces manifestations ont été observées avec d'autres pénicillines et céphalosporines. Les manifestations hépatiques associées à CLAVULIN[®] 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. Ces manifestations hépatiques sont habituellement réversibles, mais des cas extrêmement rares de décès ont été rapportés. Presque tous ces cas étaient associés à des maladies sous-jacentes sérieuses ou à la prise d'autres médicaments. Des hausses modérées des taux d'AST (SGOT), de phosphatase alcaline, de déshydrogénase lactique 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.

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.

SNC

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

Troubles rénaux ou des voies urinaires

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

Autres

Vaginite, céphalée, arrière-goût, étourdissements, malaise, glossite, langue noire et pileuse, et stomatite. On a 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.

Surdosage : symptômes et traitement

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 **MISES EN GARDE**).

En cas de surdosage, cesser le traitement, soulager les symptômes et entreprendre des mesures de soutien au besoin. Les symptômes gastro-intestinaux et le déséquilibre hydro-électrolytique peuvent être traités symptomatiquement. CLAVULIN[®] peut être éliminé de la circulation sanguine par l'hémodialyse. Si le surdosage est très récent et qu'il n'y a aucune contre-indication, on pourra tenter d'expulser le médicament de l'estomac par vomissement ou un autre moyen. 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'hémodialyse⁹.

Pour prendre en charge un surdosage soupçonné à un médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Posologie et administration

Bien que CLAVULIN[®] 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 de CLAVULIN[®] à jeun ou aux repas a très peu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline. L'innocuité et l'efficacité de CLAVULIN[®] ont été établies dans des essais cliniques où les sujets prenaient CLAVULIN[®] sans se préoccuper des repas.

Adultes

La posologie habituelle chez l'adulte est de un comprimé CLAVULIN[®] à 500 mg toutes les 12 heures. Pour les infections sévères et les infections des voies respiratoires inférieures, la posologie est de un comprimé CLAVULIN[®] à 875 mg toutes les 12 heures ou un comprimé CLAVULIN[®] à 500 mg toutes les 8 heures.

Enfants

La posologie ci-dessous se rapporte à la dose d'amoxicilline et s'applique aux patients âgés de 12 semaines (3 mois) et plus :

Infection	Sévérité	Posologie à 2 f.p.j.*	Posologie à 3 f.p.j.
Voies urinaires Voies respiratoires supérieures Peau et tissus mous	Légère à modérée	25 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 12 heures	20 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures
	Sévère	45 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 12 heures	40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures
Voies respiratoires inférieures Sinusite		45 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 12 heures	40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures
Otite moyenne**			40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures

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

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

La durée normale du traitement était de 7 à 10 jours. Cependant, le traitement devrait généralement être maintenu pendant au moins 48 à 72 heures après la disparition des symptômes ou l'éradication bactérienne. Un traitement d'une durée minimale de 10 jours est recommandé contre toute infection causée par des streptocoques bêta-hémolytiques afin de prévenir le rhumatisme articulaire aigu ou la glomérulonéphrite.

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

En raison du développement incomplet de la fonction rénale, l'élimination de l'amoxicilline est altérée chez ces patients. La dose de CLAVULIN[®] recommandée est donc de 30 mg/kg/jour (il s'agit de la dose d'amoxicilline) en doses fractionnées toutes les 12 heures. L'élimination du clavulanate n'est pas altérée chez les patients de ce groupe d'âge. Les données sur la préparation de 200 mg/5 mL pour ce groupe d'âge étant limitées, on recommande la suspension orale à 125 mg/5 mL.

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

Le tableau 1 ci-dessous peut servir de guide pour déterminer la posologie appropriée de la suspension orale (CLAVULIN[®]-125F ou CLAVULIN[®]-250F) suivant le poids corporel.

Tableau 1 Posologie des suspensions orales CLAVULIN[®]-125F et CLAVULIN[®]-250F pour les enfants^a

Poids corporel	Posologie à 20 mg/kg/jour ^a			Posologie à 40 mg/kg/jour ^a		
	Dose globale quotidienne ^b	Volume (mL) de suspension orale reconstituée donnée Toutes les 8 heures		Dose globale quotidienne ^b	Volume (mL) de suspension orale reconstituée donnée Toutes les 8 heures	
(kg)	(mg)	Clavulin [®] -125F	Clavulin [®] -250F	(mg)	Clavulin [®] -125F	Clavulin [®] -250F
5	125	1,3	0,7	250	2,7	1,3
7	175	1,9	0,9	350	3,7	1,9
10	250	2,7	1,3	500	5,3	2,7
12	300	3,2	1,6	600	6,4	3,2
14	350	3,7	1,9	700	7,5	3,7
16	400	4,3	2,1	800	8,5	4,3
18	450	4,8	2,4	900	9,6	4,8
20	500	5,3	2,7	1000	10,7	5,3
25	625	6,7	3,3	1250	13,3	6,7
30	750	8,0	4,0	1500	16,0	8,0
35	875	9,3	4,7	1750	18,7	9,3
38	950	10,1	5,1	1900	20,3	10,1

^a Se rapporte à la dose d'amoxicilline.

^b Ces posologies tiennent compte de l'association de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique. Ces deux composants se retrouvent dans une proportion de 4/1 dans chacune des suspensions orales, soit CLAVULIN[®]-125F et CLAVULIN[®]-250F.

Vingt (20) mL de suspension orale CLAVULIN[®]-125F reconstituée ou dix (10) mL de suspension orale CLAVULIN[®]-250F reconstituée sont équivalents à un (1) comprimé CLAVULIN[®]-500F.

Le tableau 2 ci-dessous peut servir de guide pour déterminer la posologie appropriée de suspension orale (CLAVULIN[®]-200 ou CLAVULIN[®]-400) suivant le poids corporel.

Tableau 2 Posologie des suspensions orales CLAVULIN[®]-200 et CLAVULIN[®]-400 pour les enfants

Poids corporel	Posologie à 25 mg/kg/jour ^a		Posologie à 45 mg/kg/jour ^a			
	Dose globale quotidienne ^b	Volume (mL) de suspension orale reconstituée donnée Toutes les 12 heures	Dose globale quotidienne ^b	Volume (mL) de suspension orale reconstituée donnée Toutes les 12 heures		
(kg)	(mg)	CLAVULIN [®] -200	CLAVULIN [®] -400	(mg)	CLAVULIN [®] -200	CLAVULIN [®] -400
5	143	1,6	0,8	257	2,8	1,4
7	200	2,2	1,1	360	3,9	2,0
10	286	3,1	1,6	514	5,6	2,8
12	343	3,8	1,9	617	6,8	3,4
14	400	4,4	2,2	720	7,9	3,9
16	458	5,0	2,5	822	9,0	4,5
18	515	5,6	2,8	925	10,1	5,1
20	572	6,3	3,1	1028	11,3	5,6
25	715	7,8	3,9	1285	14,1	7,0
30	858	9,4	4,7	1542	16,9	8,4
35	1001	11,0	5,5	1799	19,7	9,8
38	1087	11,9	5,9	1953	21,4	10,7

^a Se rapporte à la dose d'amoxicilline.

^b Ces posologies tiennent compte de l'association de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique. Ces deux composants se retrouvent dans une proportion de 7/1 dans chacune des suspensions orales, soit CLAVULIN[®]-200 et CLAVULIN[®]-400.

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

Renseignements pharmaceutiques

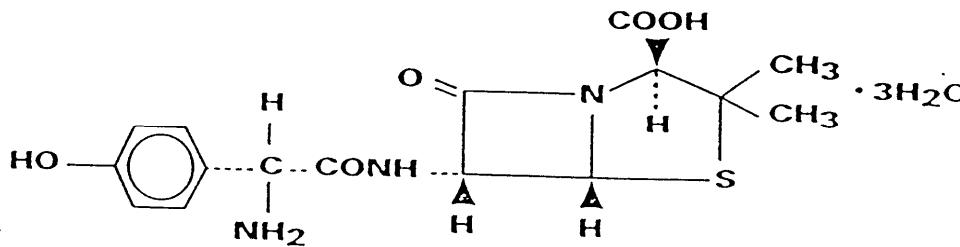
Principe actif

Dénomination commune : Amoxicilline : clavulanate de potassium

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

Formule développée

Amoxicilline



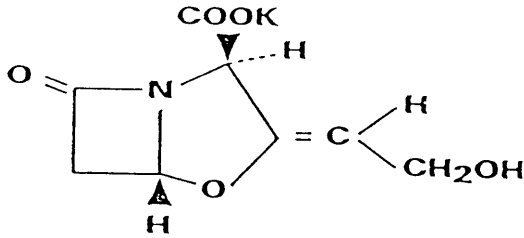
Formule moléculaire : C₁₆H₁₉N₃O₅S·3H₂O

Poids moléculaire : 419,47 (forme trihydratée)

365,41 (forme anhydre)

Description : Le trihydrate d'amoxicilline est une poudre blanc cassé ou blanche fortement hygroscopique.

Clavulanate de potassium



Formule moléculaire :	$C_8H_8NO_5K$
Poids moléculaire :	199,16 (radical acide) 237,25 (sel de potassium)
Dénomination chimique :	Z-(2R,5R)-3-(2-hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptane-2-carboxylate de potassium
Description :	Poudre dont la couleur varie de blanc à jaune pâle.

Composition

Les comprimés et la poudre pour suspension orale CLAVULIN[®] contiennent de l'amoxicilline sous forme de trihydrate et de l'acide clavulanique sous forme de sel de potassium dans une proportion de 4/1 pour les comprimés CLAVULIN[®]-500F ainsi que pour les suspensions orales CLAVULIN[®]-125F et CLAVULIN[®]-250F et de 7/1 pour les suspensions orales CLAVULIN[®]-200 et CLAVULIN[®]-400.

Comprimés CLAVULIN[®]-500F

Un comprimé blanc, pelliculé et de forme ovale contient 500 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 4/1) ainsi que les excipients suivants : cellulose microcristalline, diméthicone 500, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose (Methocel E5), hydroxypropylméthylcellulose (Methocel E15), polyéthylène glycol 4000, polyéthylène glycol 6000, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Comprimés CLAVULIN[®]-875

Un comprimé blanc en forme de capsule contient 875 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 7/1) ainsi que les excipients suivants : cellulose microcristalline, diméthicone 500, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose (Methocel E5), hydroxypropylméthylcellulose (Methocel E15), polyéthylène glycol 4000, polyéthylène glycol 6000, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Suspension orale CLAVULIN[®]-125F

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent 125 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 31,25 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 4/1) ainsi que les excipients suivants : acide succinique, aromatisant sec à l'orange 1, aromatisant sec à l'orange 2, aromatisant sec au sirop de table, aromatisant sec aux framboises, aspartame, gomme de xanthane, hydroxypropylméthylcellulose, silice et silice colloïdale.

Suspension orale CLAVULIN[®]-200

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent 200 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 28,5 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 7/1) ainsi que les excipients suivants : acide succinique, aromatisant sec à l'orange 1, aromatisant sec à l'orange 2, aromatisant sec au sirop de table, aromatisant sec aux framboises, aspartame, gomme de xanthane, hydroxypropylméthylcellulose, silice et silice colloïdale.

Suspension orale CLAVULIN[®]-250F

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent 250 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 62,5 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 4/1)) ainsi que les excipients suivants : acide succinique, aromatisant sec à l'orange 1, aromatisant sec à l'orange 2, aromatisant sec au sirop de table, aromatisant sec aux framboises, aspartame, gomme de xanthane, hydroxypropylméthylcellulose, silice et silice colloïdale.

Suspension orale CLAVULIN[®]-400

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent 400 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 57 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 7/1) ainsi que les excipients suivants : acide succinique, aromatisant sec à l'orange 1, aromatisant sec à l'orange 2, aromatisant sec au sirop de table, aromatisant sec aux framboises, aspartame, gomme de xanthane, hydroxypropylméthylcellulose, silice et silice colloïdale.

Reconstitution

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

Poudre pour la suspension orale CLAVULIN®-125F

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent approximativement 125 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et 31,25 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium).

<u>Format</u>	<u>Volume à ajouter</u>
100 mL	92 mL

Poudre pour la suspension orale CLAVULIN®-200

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent approximativement 200 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et 28,5 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium).

<u>Format</u>	<u>Volume à ajouter</u>
70 mL	64 mL

Poudre pour la suspension orale CLAVULIN®-250F

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent approximativement 250 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et 62,5 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium).

<u>Format</u>	<u>Volume à ajouter</u>
100 mL	90 mL
150 mL	134 mL

Poudre pour la suspension orale CLAVULIN®-400

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent approximativement 400 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate) et 57 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel de potassium).

<u>Format</u>	<u>Volume à ajouter</u>
70 mL	62 mL

Agiter vigoureusement.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Suspension orale

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

La suspension reconstituée de CLAVULIN[®]-125F et CLAVULIN[®]-250F doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 10 jours.

La suspension reconstituée de CLAVULIN[®]-200 et CLAVULIN[®]-400 doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 7 jours.

Tenir le flacon bien fermé en tout temps.

Comprimés

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

Présentation des formes posologiques

CLAVULIN[®] est disponible sous forme de comprimés et de poudre pour suspension orale.

Comprimés CLAVULIN[®]-500F

Un comprimé pelliculé blanc de forme ovale contient 500 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 4/1). Flacons de 100.

Comprimés CLAVULIN[®]-875

Un comprimé blanc en forme de capsule contient 875 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 7/1). Flacons de 60.

Suspension orale CLAVULIN[®]-125F

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent 125 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 31,25 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 4/1). Flacons de 100 mL.

Suspension orale CLAVULIN[®]-200

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent 200 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 28,5 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 7/1). Flacons de 70 mL.

Suspension orale CLAVULIN[®]-250F

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent 250 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 62,5 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 4/1). Flacons de 100 mL.

Suspension orale CLAVULIN[®]-400

Après reconstitution, 5 mL de suspension contiennent 400 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate et 57 mg d'acide clavulanique sous forme de sel de potassium (proportion de 7/1). Flacons de 70 mL.

MICROBIOLOGIE

L'acide clavulanique, un des composants de CLAVULIN[®], inhibe différentes β -lactamases (voir le tableau 3) et protège ainsi l'amoxicilline de l'hydrolyse que pourraient provoquer des organismes sécréteurs de β -lactamases auxquelles elle est sensible.

Tableau 3 Inhibition de différentes β -lactamases par la composante d'acide clavulanique de CLAVULIN[®]

Médiation	Classes*	Type	Potentiel d'induction**	Exemple	Inhibition
Plasmidique	III, V	OXA,TEM	C	<i>E. coli</i> Espèces <i>Klebsiella</i>	+
Chromosomique	IV	À large spectre	C	<i>Klebsiella</i> <i>B. fragilis</i>	+/-
	II	Pénicillinase	C	<i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i>	+
	I	Céphalosporinase	I ou C	<i>Enterobacter serratia</i>	--

* Classification de Richmond

** I = Inductible (que l'on peut induire), C = élément constitutif

Les tableaux 4, 5, 6 et 7 décrivent l'activité *in vitro* de CLAVULIN[®] (amoxicilline et acide clavulanique dans une proportion de 2/1) contre des souches d'organismes variés. Les organismes suivants sont résistants : toutes les souches de *Pseudomonas*, la plupart des souches de *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. stuartii*, *P. morgani* et *P. rettgeri*, et de nombreuses souches de *C. amalonaticus*, *E. agglomerans*, *P. vulgaris* et *S. enteritidis*.

TABLEAU 4 Activité *in vitro* de CLAVULIN® (amoxicilline et acide clavulanique dans une proportion de 2/1)

Espèces (N ^{bre} testées)	Pourcentage cumulatif d'isolats inhibés aux concentrations indiquées d'amoxicilline et d'acide clavulanique (µg/mL)						
	0,12/0,06	0,25/0,12	0,5/0,25	1,0/0,5	2,0/1,0	4,0/2,0	8,0/4,0
GRAM POSITIF							
<i>Streptococcus</i>							
<i>S. pneumoniae</i> (4)	100						
<i>S. agalactiae</i> (3)	100						
groupe viridans (25)	36	48	96	100			
<i>S. liquefaciens</i> (22)			82	100			
<i>S. faecium</i> (7)			29	100			
<i>S. bovis</i> (14)	71	79		86	93	100	
<i>S. durans</i> (8)			50	75	88	100	
<i>S. faecalis</i> (1126)		3	69	97	98	99	
<i>Staphylococcus</i>							
<i>S. saprophyticus</i> (45)	2	71	96	98	100		
<i>S. aureus</i> (1078)	9	22	55	90	98	99	100
Coagulase négatif (421)	24	47	65	80	90	95	97
GRAM NÉGATIF							
Espèces <i>Shigella</i> (7)							
<i>Klebsiella</i>							
<i>K. pneumoniae</i> (813)			9	54	81	92	
<i>K. oxytoca</i> (184)				7	36	73	83
<i>Escherichia coli</i> (2852)			2	6	32	75	87
<i>Proteus</i>							
<i>P. mirabilis</i> (553)			35	87	95	97	99
<i>P. vulgaris</i> (54)			1	4		26	57
<i>Citrobacter</i>							
<i>C. diversus</i> (96)		1	2		51	77	85
<i>C. amalonaticus</i> (17)					12	24	
<i>C. freundii</i> (174)				1	1	3	7
Espèces <i>Alcaligenes</i> (11) ^a							
<i>Acinetobacter</i>							
<i>Calcoaceticus</i> (83) ^b			4	5	14	31	70
<i>Enterobacter</i>							
<i>E. agglomerans</i> (36)			6	14	31	47	58
<i>E. cloacae</i> (347)					2	5	6
<i>E. aerogenes</i> (230)					1	3	
<i>Salmonella enteritidis</i> (25)		4	12	48			56
<i>Providencia</i>							
<i>P. rettgeri</i> (15)					7		13
<i>P. stuartii</i> (38)				3	5	13	
<i>Serratia marcescens</i> (198)			1		2	3	6
<i>Hafnia alvei</i> (15)							0
<i>Morganella morganii</i> (179)						1	
<i>Pseudomonas</i>							
<i>P. aeruginosa</i> (721)							0
Autres espèces (33) ^c			3	6			
<i>Aeromonas hydrophilia</i> (14)							0

a Incluant 7 *A. odorans*, 3 *A. faecalis* et 1 *A. denitrificans*.

b Sous-espèces *anitratum* (67) et *l. woffii* (16).

c Incluant 19 *P. maltophilia*, 7 *P. fluorescens*, 2 *P. acidovorans*, 2 *P. paucimobilis*, *P. putida*.

Tableau 5 Activité *in vitro* de CLAVULIN[®] (préparation dans une proportion de 2/1) et de l'amoxicilline contre des souches productrices et non productrices de β -lactamases de *H. influenzae*

Concentration d'antibiotique (μ g/mL)	N ^{bre} de souches inhibées aux concentrations d'antibiotique indiquées			
	Souches productrices de β -lactamases		Souches non productrices de β -lactamases	
	Amoxicilline	CLAVULIN [®]	Amoxicilline	CLAVULIN [®]
0,39	-	55	-	7
0,78	-	206	-	6
1,56	4	16	13	-
3,12	128	-	-	-
6,25	85	-	-	-
12,5	44	-	-	-
25,0	13	-	-	-
50,0	3	-	-	-

Tableau 6 Activité de l'association amoxicilline-acide clavulanique contre 53 isolats de *B. catarrhalis*⁸

% cumulatif inhibé en relation avec la valeur de la CMI ^a de l'amoxicilline (mg/L)									
Valeur	N ^{bre} de souches	Conc. acide clavulanique (mg/L)	0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1,0
Non producteur de β -lactamases	8	0,0	75	88	100				
Producteur de β -lactamases	45	0,0					2	16	100
		0,01	9	27	42	60	98	100	
		0,05	20	38	56	80	98	100	
		0,2	29	40	60	80	100		

^a Dilution en série sur gélose au sang ensemencée de 10⁴ CFU/point

^b Détecté par hydrolyse de la nitrocéfine

Tableau 7 Effet de diverses concentrations d'acide clavulanique sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'amoxicilline pour 25 souches de *Bacteroides fragilis*

Concentrations d'acide clavulanique (µg/mL)	N ^{bre} de souches inhibées aux concentrations indiquées d'amoxicilline (µg/mL)									
	0,045	0,09	0,19	0,39	0,78	1,66	3,12	6,25	12,5	> 25
0							3	1	9	12
0,5		8	9	3		2	3			
1,0	2	8	8	1	1	4				
2,5	10	5	5	1		4				
5,0	12	6	2	1	4					

La concentration de l'inoculum a un effet léger ou modéré sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de CLAVULIN[®]. Contre les bacilles Gram négatif, si la quantité de l'inoculum est multipliée par 10², l'activité de CLAVULIN[®] diminue jusqu'au tiers.

L'activité bactéricide de CLAVULIN[®] n'est pas très différente de son activité inhibitrice.

On ignore si un rapport existe entre l'utilisation de CLAVULIN[®] dans le traitement d'infections causées par des organismes sensibles ou résistants à l'amoxicilline, d'une part, et le développement d'une résistance bactérienne à l'amoxicilline ou à CLAVULIN[®], d'autre part.

Épreuve de sensibilité

On peut déterminer la sensibilité des organismes à l'antibiotique par la méthode de diffusion de Kirby-Bauer. En utilisant un disque CLAVULIN[®] à 30 µg contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans une proportion de 2/1, les résultats suivants ont été obtenus :

Tableau 8

	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)		
	Résistants	Intermédiaires	Sensibles
Staphylocoques et <i>Haemophilus</i>	≤ 19	--	≥ 20
Organismes intestinaux Gram négatif	≤ 13	14 – 17	≥ 18

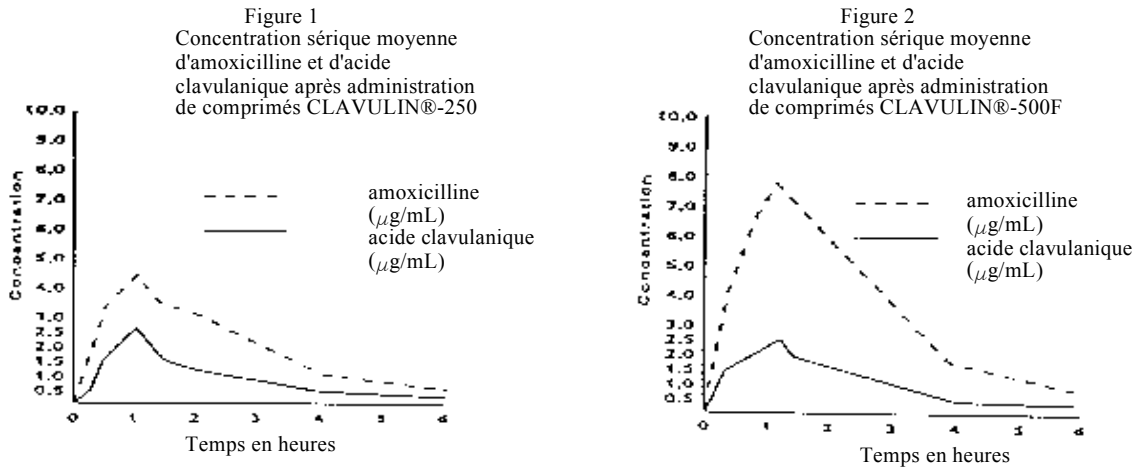
Nota : Les proportions entre l'amoxicilline et l'acide clavulanique dans le sérum, l'urine et les tissus sont généralement plus grandes que la proportion de 2/1 que l'on trouve dans le disque CLAVULIN[®] (particulièrement dans l'urine et lorsque des préparations de CLAVULIN[®] ayant une proportion de 4/1 sont administrées). La sensibilité des organismes résistants à l'amoxicilline (à cause de leur production de β-lactamases) mais sensibles à CLAVULIN[®] décroît à mesure que l'on augmente la proportion entre l'amoxicilline et l'acide clavulanique.

PHARMACOLOGIE

Qu'ils soient administrés séparément ou sous forme de CLAVULIN[®], 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 CLAVULIN[®]-250 (250 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique, soit une préparation ayant une proportion de 2/1) ou de comprimés CLAVULIN[®]-500F (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.



Quelques paramètres pharmacocinétiques et l'excrétion urinaire de ces deux préparations figurent aux tableaux 9 et 10.

Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques

Paramètre*	Comprimés CLAVULIN [®] -250		Comprimés CLAVULIN [®] -500F	
	Amoxicilline	Acide clavulanique	Amoxicilline	Acide clavulanique
C _{max} (µg/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 (µg/mL.h)	11,39 ± 1,60	4,73 ± 1,67	20,15 ± 3,31	5,24 ± 1,63

* C_{max} - Concentration sérique maximale ± ET

T_{max} - Temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale ± ET

ASC - Aire sous la courbe ± ET

Tableau 10 Excrétion urinaire d'amoxicilline (mg) et d'acide clavulanique (mg)

Période de recueil	Comprimés CLAVULIN [®] -250		Comprimés CLAVULIN [®] -500F	
	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 %

Nota : 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 CLAVULIN[®]-875 toutes les 12 heures, CLAVULIN[®]-500F toutes les 8 heures, CLAVULIN[®]-500F toutes les 12 heures et CLAVULIN[®]-250 toutes les 8 heures avec un léger repas chez des sujets en santé. Certains paramètres pharmacocinétiques pour ces préparations apparaissent dans le tableau 8A.

Tableau 11 Concentrations plasmatiques d'amoxicilline et d'acide clavulanique

Dose et posologie*	ASC _{0-24 h} (µg/mL.h) ± écart-type		Concentration plasmatique maximale moyenne [†] (µg/mL) ± écart-type	
	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 de CLAVULIN[®]-875 à 2 f.p.j. et CLAVULIN[®]-500F à 3 f.p.j. et entre CLAVULIN[®]-500F à 2 f.p.j. et CLAVULIN[®]-250 à 3 f.p.j. Bien que les valeurs T_{CMI} (temps au-delà de la CMI de 1 µg/mL) étaient légèrement réduites avec la posologie à 2 f.p.j., aucune différence n'a été observée au chapitre de la demi-vie ou de la C_{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 de CLAVULIN[®]. La demi-vie de l'acide clavulanique seul est de 1,0 heure. Le temps au-delà de la concentration minimale inhibitrice de 1,0 µg/mL pour l'amoxicilline s'est avéré similaire après l'administration de schémas à 2 f.p.j. et à 3 f.p.j. correspondants de CLAVULIN[®] chez des adultes et 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 CLAVULIN[®] ne se lie fortement aux protéines; on a déterminé que seulement 30 % de l'acide clavulanique et 20 % de l'amoxicilline se lient aux protéines du sérum humain.

Enfants

Les concentrations plasmatiques d'amoxicilline et d'acide clavulanique suivant l'administration orale d'une seule dose d'une suspension contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans une proportion de 4/1 figurent au tableau 12 ci-dessous :

Tableau 12 Concentrations plasmatiques moyennes d'amoxicilline et d'acide clavulanique

Nombre d'enfants	Âge moyen (ans)	Médicament	Dose* (mg/kg)	Concentrations plasmatiques moyennes (mg/mL) en fonction du temps écoulé (h) après l'ingestion d'une dose					
				1/3	2/3	1	2	3	4
17	3,5	amoxicilline	6,6	0,91	1,58	2,11	2,16	1,23	0,71
		acide clavulanique	1,7	0,29	0,72	0,67	0,47	0,20	0,04
17	4,1	amoxicilline	13,3	1,80	3,56	4,67	3,31	1,95	1,14
		acide clavulanique	3,3	0,42	1,12	1,45	1,02	0,52	0,25

* Une dose unique contenant 6,6 mg/kg d'amoxicilline et 1,7 mg/kg d'acide clavulanique équivaut à un tiers de la dose journalière de 25 mg/kg de la suspension orale CLAVULIN[®] (proportion de 4/1). Une dose unique contenant 13,3 mg/kg d'amoxicilline et 3,3 mg/kg d'acide clavulanique équivaut à un tiers de la dose journalière de 50 mg/kg de la suspension orale CLAVULIN[®] (proportion de 4/1).

On peut voir au tableau 13 ci-dessous quelques paramètres pharmacocinétiques pour ces enfants.

Tableau 13 Paramètres pharmacocinétiques

Nombre d'enfants	Médicament	Dose (mg/kg)	Demi-vie plasmatique (h)	ASC (µg/mL.h)	Volume de distribution (mL/kg)	Volume de distribution (mL/min/1,73 m ²)
17	Amoxicilline	6,6	1,25	6,11	1950	504
	acide clavulanique	1,7	1,10	1,66	1622	478
17	Amoxicilline	13,3	1,46	12,90	2172	481
	acide clavulanique	3,3	1,17	3,54	1575	435

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

TOXICOLOGIE

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 14 ci-dessous indique les doses létales.

Tableau 14 Toxicité aiguë

Espèces	Voie	Sexe	Proportion des composés	DL ₅₀ (mg/kg)**
Rats	Orale	M	2/1	> 5000
		F	2/1	> 5000
Souris	Orale	M	2/1	> 5000
		F	2/1	> 5000
Rats	Orale	M	4/1	> 5000
		F	4/1	> 5000
	i.v.	M	4/1	1850
		F	4/1	1960
Souris	Orale	M	4/1	> 5000
		F	4/1	> 5000
	i.v.	M	4/1	1715-2450*
		F	4/1	1715-2450*

* 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 1360 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.

Toxicité subaiguë

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, particulièrement chez ceux soumis à des doses fortes. Il y a eu une diminution statistiquement significative du poids relatif du foie chez les animaux des deux sexes (-9 %, -14 % et -9 % respectivement pour les groupes mâles traités à des doses élevées, intermédiaires et faibles et -12 %, -16 % et -6 % pour les groupes correspondants de femelles). Le poids relatif moyen du thymus des mâles traités à de fortes doses a également chuté de façon significative de 21 % et le poids relatif du cœur des femelles traitées à des doses intermédiaires a subi une baisse significative de 12 %, en comparaison des témoins. L'examen histologique des reins a révélé une infiltration cellulaire inflammatoire chronique minime chez un certain nombre d'animaux de tous les groupes; elle était associée à la dilatation de certains tubules et à la coloration basophile de l'épithélium cellulaire des tubules.

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 pendant 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 mâles 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 dans des limites acceptables. Les observations macroscopiques post-mortem n'ont mis en évidence aucun changement lié au traitement. L'examen histologique a révélé que, dans le côlon des deux femelles traitées à des doses élevées, des glandes dilatées étaient devenues manifestes et étaient accompagnées d'une réaction inflammatoire chronique. Ces glandes dilatées, pour l'un des deux chiens, étaient de plus localisées dans la muqueuse duodénale. Aucun autre changement n'a été observé qui aurait pu être lié au médicament testé.

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 d'administrer CLAVULIN[®] 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

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 CLAVULIN® 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 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.

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^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 pétéchiés 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.

Références ou bibliographie sommaire

1. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22(5):337-362.
2. Cole M. Inhibitors of bacterial beta-lactamases. *Drugs Future* 1981; 6(11):697-727.
3. Leigh DA, Marriner JM, Freeth M, Bradnock K, Nisbet D. Antibacterial Activity of Augmentin and Treatment of Tissue Infections. *Excerpta Med Int Cong Ser* 1980;222-230.
4. Mulroy R. Amoxicillin rash in infectious mononucleosis. *Br Med J* 1973; 1(5852):554.
5. Pullen H. Infectious mononucleosis. *Br Med J* 1973; 2(5862):350-352.
6. Rolinson GN. The History and Background of Augmentin. *Proc First Symp Augmentin* 1980;4-7.
7. Rolinson GN. The History and Background of Augmentin. *Proc Eur Symp Augmentin Scheveningen* 1982; 4:5-10.
8. Slocombe B. Inhibition of beta-lactamases in *Branhamella catarrhalis*. *Drugs* 1986; 31 Suppl 3:79-81.
9. Swanson-Bearman B, Dean BS, Lopez G, Krenzelok EP. The effects of penicillin and cephalosporin ingestions in children less than six years of age. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30(1):66-67.