

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

**SYNULOX 50 mg, comprimés appétents**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amoxicillin. trihydrat. (= Amoxicillin. 40 mg) - Kal. clavulanas (Ac. clavulanic. 10 mg) - Magnes. stearas - Carboxymethylamyl. - Silic. dioxid. colloid. - Cerevisiae ferm. sicc. - Erythros. - Cellulos. *q.s. pro tablet. compres. una*

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés appétents.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Espèce-cible

Chiens et chats.

#### 4.2 Indications thérapeutiques

##### Chiens

TraITEMENT des infections causées par les microorganismes sensibles à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique tenant compte des propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques qui permettent (ou non) à ceux-ci de rejoindre les sites infectés à la dose suffisante, et en particulier :

- dermatites (pyodermes superficielles et profondes) causées par *Staphylococcus intermedius*, sensible à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique
- infections du tractus urinaire causées par *E. coli* et *Staphylococcus spp.*, sensibles à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique.
- infections des voies respiratoires causées par *Staphylococcus spp.*, sensibles à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique
- entérites causées par *E. coli*, sensible à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique

##### Chats

TraITEMENT des infections causées par les microorganismes sensibles à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique tenant compte des propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques qui permettent (ou non) à ceux-ci de rejoindre les sites infectés à la dose suffisante, et en particulier :

- dermatites (pyodermes superficielles et profondes) causées par *Staphylococcus intermedius*, sensible à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique
- infections du tractus urinaire causées par *E. coli*, sensible à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique
- infections des voies respiratoires causées par *Streptococcus spp.*, sensibles à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique
- entérites causées par *E. coli*, sensible à la combinaison amoxicilline/acide-clavulanique

**SYNULOX 50 mg comprimés appétents** ne sont pas indiqués dans les infections dues à *Pseudomonas spp.*

#### 4.3 Contre-indications

- Ne pas administrer aux animaux qui auraient une hypersensibilité connue à la pénicilline ou à d'autres substances du groupe des β-lactames.
- Ne pas administrer aux lapins, cobayes, hamsters et gerbilles.

#### 4.4 Précautions particulières pour les espèces-cibles

Aucune connue.

#### 4.5 Précautions particulières d'emploi

##### 4.5.1 : *Précautions particulières d'emploi chez les animaux :*

- Chez les animaux présentant une insuffisance rénale, le dosage doit être adapté.
- En cas de réaction allergique, le traitement devra être interrompu.
- La sélection de résistances évolue chez certains micro-organismes pathogènes, l'utilisation du produit devrait donc être basée sur les résultats de tests de susceptibilité.

##### 4.5.2. : *Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux :*

- Les pénicillines et les céphalosporines peuvent causer des réactions d'hypersensibilité après ingestion ou contact cutané. L'allergie à la pénicilline peut engendrer une allergie croisée avec les céphalosporines et inversement.
- Des réactions allergiques causées par ces substances peuvent être graves.
- Les personnes qui sont hypersensibles aux pénicillines doivent éviter le contact avec ces préparations.
- Eviter le contact avec la peau durant l'administration de cette préparation.
- Les personnes hypersensibles aux pénicillines porteront des gants lors de l'administration du Synulox comprimés appétents.
- Si vous présentez des réactions d'hypersensibilité après usage de cette préparation (p.ex. érythème), il est recommandé de contacter un médecin et de lui montrer cet avertissement. Des gonflements du visage, des lèvres ou des yeux ou une respiration difficile sont les symptômes les plus graves qui exigent un avis médical immédiat.
- Se laver les mains après usage.

#### 4.6 Effets indésirables

- Des réactions d'hypersensibilité indépendantes de la dose peuvent apparaître.
- Des signes cliniques gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements...) peuvent apparaître.
- Des réactions allergiques (réactions cutanées, anaphylaxie) peuvent survenir occasionnellement.

#### 4.7 Utilisation en cas de gestation et de lactation

Bien que les études sur animaux de laboratoire n'aient pas conduit à la mise en évidence de risques tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques. Il est conseillé de n'utiliser le produit qu'après évaluation par le praticien vétérinaire de la balance risques/bénéfices.

#### 4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Le chloramphénicol, les macrolides et les tétracyclines peuvent inhiber les effets antibactériens de la pénicilline par la mise en place rapide de leurs effets bactériostatiques.

#### 4.9 Posologie et mode d'administration

**Administration :** Par voie orale.

**Posologie :** 12,5 mg de la combinaison des substances actives/kg, deux fois par jour.

Poids en Kg	Nombre de comprimés à administrer 2 x par jour <b>50 mg</b>
1 – 2	½
3 – 4	1
5 – 6	1.5
7 – 8	2
9 – 10	2.5
> 11	cf. 250 & 500 mg

En cas d'infections compliquées, surtout des voies respiratoires, on obtiendra un meilleur taux de guérison par une posologie doublée jusqu'à 25 mg de la combinaison des substances actives par kg de poids deux fois par jour.

**Durée du traitement :**

Infections banales : Dans la majorité des cas une durée de traitement de 5 à 7 jours sera suffisante.

Infections chroniques et compliquées : Dans les cas où une nécrose importante s'est produite, la durée traitement sera prolongée, afin de permettre au tissu détruit de se restructurer.

**Sur base des essais cliniques, les durées de traitements suivantes sont recommandées:**

Infections chroniques                    10 – 20 jours

Cystites chroniques                    10 – 28 jours

Infections respiratoires                8 – 10 jours

**Mode d'administration :**

Voie orale.

Pour les animaux très malades, le comprimé pourra éventuellement être broyé et ajouté à la nourriture.

**4.10 Surdosage**

L'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une grande marge de sécurité.

**4.11 Temps d'attente**

Sans objet.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le **Synulox** est la combinaison d'une pénicilline bactéricide ( $\beta$  - lactame) avec un enzyme inhibiteur de  $\beta$  - lactamase. ATCvet code : QJ01CR02

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**SYNULOX 50 mg comprimés appétents** est une formulation associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique, puissant inhibiteur des  $\beta$  - lactamases qui permet de restituer l'activité bactéricide des pénicillines sur des souches bactériennes résistantes par production de pénicillinase.

Généralement, l'amoxicilline est active *in vitro* contre un grand nombre de bactéries Gram+, aérobies et anaérobies, ainsi que beaucoup de bactéries Gram-.

L'acide clavulanique inhibe rapidement, progressivement et irréversiblement un grand nombre des  $\beta$  - lactamases produites par des bactéries **Gram positif** et **Gram négatif** en formant un complexe stable, molécule - enzyme. Au cours de ce processus, l'acide clavulanique est détruit et protège ainsi l'Amoxicilline d'une inactivation par ces enzymes.

De ce fait, le spectre de l'Amoxicilline se trouve élargi: l'acide clavulanique redonne à l'Amoxicilline son activité sur les souches ayant acquis une résistance par sécrétion de pénicillinase d'origine plasmidique (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*) et élargit son spectre d'activité à des souches naturellement résistantes par production de  $\beta$  - lactamases à médiation chromosomique (*Klebsiella*, *Proteus*, *Bacteroides fragilis*).

Les tableaux ci-dessous donnent les valeurs CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> (exprimées sous la forme de concentrations en amoxicilline/acide clavulanique) contre les bactéries pathogènes du chien et du chat, déterminées *in vitro*.

Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI,  $\mu\text{g/mL}$ ) vis-à-vis de la combinaison amoxicilline/acide clavulanique contre les bactéries pathogènes du chien

Pathogen	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Minimum	Maximum
<i>Staphylococcus intermedius</i>	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$	2/1
<i>B-haemolytic Streptococcus</i>	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/1	2/1	$\leq 0.5/0.25$	2/1
<i>Escherichia coli</i>	4/2	8/4	1/0.5	64/32
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$	1/0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	1/0.5	1/0.5	$\leq 0.5/0.25$	2/1
<i>Enterobacter sp.</i>	4/2	32/16	1/0.5	32/16
<i>Prevotella spp.</i>	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$	$\leq 0.5/0.25$	1/0.5

Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI, µg/mL) vis-à-vis de la combinaison amoxicilline/acide clavulanique contre les bactéries pathogènes du chat

<b>Pathogen</b>	<b>MIC<sub>50</sub></b>	<b>MIC<sub>90</sub></b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>Staphylococcus intermedius</i>	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25
<i>B-haemolytic Streptococcus</i>	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	2/1
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0.5/0.25	16/8	≤0.5/0.25	16/8
<i>Escherichia coli</i>	4/2	16/8	1/0.5	64/32
<i>Pasteurella multocida</i>	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	1/0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	1/0.5	2/1	1/0.5	4/2
<i>Prevotella sp.</i>	≤0.5/0.25	1/0.5	≤0.5/0.25	8/4
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	1/0.5
<i>Bacteroides sp.</i>	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	2/1

La résistance acquise est largement répandue parmi les Enterobacter spp. Une tendance à la résistance est rapportée pour E. coli. Pseudomonas aeruginosa est naturellement résistant à la combinaison.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'**amoxicilline** est bien absorbée après administration orale. Chez les chiens, la biodisponibilité systémique est de 60 à 70%. Suite à l'absorption, les plus hautes concentrations sont retrouvées dans les reins (urine) et la bile, puis dans le foie, les poumons, le cœur et la rate. La distribution de l'amoxicilline dans le liquide céphalo-rachidien est faible à moins que les méninges ne soient enflammées. L'amoxicilline est principalement éliminée par la voie rénale (inchangée dans l'urine).

L'**acide clavulanique** est bien absorbé après administration orale et possède des propriétés pharmacocinétiques similaires à celles de l'amoxicilline. L'acide clavulanique se caractérise par une bonne distribution tissulaire (extracellulaire) mais ne pénètre que faiblement dans le lait et dans le liquide céphalo-rachidien. Il est excréte sous forme inchangée par voie rénale avec une demi-vie d'élimination d'approximativement 75 minutes. La concentration en acide clavulanique dans le corps étant en partie dépendante de son interaction avec les β-lactamases, les études pharmacocinétiques détaillées se sont plus particulièrement focalisées sur l'amoxicilline.

### Chats

Des études chez le chat ont démontré qu'après administration unique ou répétée de comprimés de Synulox à 12,5 mg/kg, le T<sub>max</sub> pour l'amoxicilline était de 1 à 2h, avec un C<sub>max</sub> entre 4,5 ± 0,08µg/ml et 7,93 ± 2,86µg/ml. La demi-vie d'élimination moyenne de l'amoxicilline se situant entre 0,97 et 1,4 h.

Dans les mêmes études, les valeurs pour l'acide clavulanique étaient un C<sub>max</sub> de 1,49 ± 0,52 à 3.23 ± 0,85 µg/ml et un T<sub>max</sub> de 0.5 à 1h. La demi-vie d'élimination étant de 0.5 à 0.82h.

Dans la publication d'une autre étude, des données similaires ont été obtenues pour l'amoxicilline comme pour l'acide clavulanique bien que le C<sub>max</sub> observé soit plus élevé mais celui-ci résultait du fait qu'une plus forte dose de Synulox (25 mg par Kg) avait été administrée.

**Chiens**

Plusieurs études, regroupant 60 chiens ayant reçu une dose de comprimés de Synulox à 12,5 mg/kg, indiquent pour l'amoxicilline un  $T_{max}$  entre 1 et 2 h et un  $C_{max}$  entre 5,0 et 8,28 µg/ml. La demi-vie d'élimination moyenne de l'amoxicilline se situant entre 1,15 et 1,44 h.

Une autre étude effectuée à la dose de 12,5 mg/kg 2x par jour indique pour l'amoxicilline un  $C_{max}$  de 6,42 à 6.90 µg/ml atteint de 1 à 1,5h. après l'administration, et une demi-vie d'élimination de 1,1± 0,12 h.

Les valeurs pour l'acide clavulanique étaient un  $C_{max}$  de 0,8 à 1.97 µg/ml et un  $T_{max}$  de 0.5 à 1,5h. La demi-vie d'élimination étant de 0.49 à 0.82h.

Une étude publiée, effectuée à la dose de 25 mg/kg indique pour l'amoxicilline un  $C_{max}$  de 12,0 ±3,12 µg/ml, un  $T_{max}$  à 1,57 ±0.43 h et une demi-vie d'élimination de 1,51 ± 0,21 h. Les valeurs pour l'acide clavulanique étaient un  $C_{max}$  de 2,3 ± 0,99 µg/ml, un  $T_{max}$  à 1,05 ± 0,51 h et une demi-vie d'élimination de 0,83 ±0,18 h.

**6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES****6.1 Liste des excipients**

Magnes. Stearas, Carboxymethylamyl., Silic. dioxid. colloid., Cerevisiae ferm. sicc., Erythros., Cellulos.

**6.2 Incompatibilités majeures**

Aucune incompatibilité n'est connue.

**6.3 Durée de validité**

24 mois.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver à température ≤ 25°C.

**6.5 Nature et contenu du conditionnement.**

Emballage de 10 et 100 comprimés.

**6.6 Précautions particulières d'élimination de produit non utilisé ou de déchets**

Les mesures de précaution adéquates doivent être prises pour que le produit ne se retrouve pas dans le milieu environnant.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****Zoetis Belgium SA**

Rue Laid Burniat, 1  
B-1348 Louvain-la-Neuve

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

V 087/86/04/0007

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

23 mai 1986 / 4 décembre 2009 (illimité)

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Juin 2013.

**SUR PRESCRIPTION VETERINAIRE**