

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr MYLAN-AMOXICILLIN**

(Trihydrate d'amoxicilline)

Capsules

BP

ANTIBIOTIQUE

Mylan Pharmaceuticals ULC

37, chemin Advance

Etobicoke, Ontario

Canada M8Z 2S6

N° de contrôle: 129875

Date de préparation :

Le 8 juin 2009

**PrMYLAN-AMOXICILLIN**

(Trihydrate d'amoxicilline)

Capsules

BP

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antibiotique

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

MYLAN-AMOXICILLIN (trihydrate d'amoxicilline) par voie orale est efficace contre les organismes Gram-positifs, ainsi que contre une variété d'organismes Gram-négatifs.

L'amoxicilline exerce une action bactéricide contre les organismes sensibles pendant le stade de multiplication active. Cette action implique l'inhibition de la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne par des peptides antibiotiques. Le tapis cellulaire est donc affaibli et subit une lyse. Cette action inhibitrice est similaire à celle de l'ampicilline et de la benzylpénicilline. Puisqu'elle est détruite par la bêta-lactamase, l'amoxicilline n'est pas efficace contre les bactéries qui produisent une bêta-lactamase, surtout les staphylococcies réfractaires et les souches de

gonococcies qui produisent une bêta-lactamase. Toutes les souches de *Pseudomonas* et la plupart des souches de *Klebsiella* et *Enterobacter* sont réfractaires.

MYLAN-AMOXICILLIN est rapidement et bien absorbé après administration par voie orale et se diffuse facilement dans la plupart des tissus cellulaires et liquides organiques à l'exception du liquide céphalorachidien. Une dose de 500 mg de trihydrate d'amoxicilline par voie orale entraîne des concentrations sériques maximales moyennes de 8 µg/mL. Après une dose de 500 mg, des concentrations sériques mesurables sont présentes 8 heures après l'administration. La demi-vie du trihydrate d'amoxicilline est d'environ une heure. Le trihydrate d'amoxicilline est excrété, largement inchangé, dans l'urine, mais son excrétion peut être retardée par une administration concomitante de Probenecid.

#### Pharmacocinétique

Une étude à dose unique, en deux périodes, a été menée auprès de volontaires de sexe masculin normaux, en santé et à jeun ayant pour but de comparer la biodisponibilité des capsules de 500 mg de MYLAN-AMOXICILLIN et des capsules de 500 mg d'amoxicilline de référence canadienne. Les données pharmacocinétiques calculées pour MYLAN-AMOXICILLIN et pour le produit de référence canadienne sont présentées ci-dessous.

Tableau résumant les données comparatives pour les capsules d'amoxicilline  
(1 x 500 mg)

Paramètre	Moyenne géométrique		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Moyenne Arithmétique (C.V. %)		
	Mylan	Amoxil **	
<b>AUC (0-t heures)</b> <b>(mgc.hr/mL)</b>	20,49 20,62 (11,65)	18,87 19,06 (13,54)	108,54
<b>AUC (0-infinité)</b> <b>(mgc.hr/mL)</b>	21,00 21,13 (11,44)	19,39 19,56 (13,08)	108,31
<b>C<sub>max</sub> (mcg/mL)</b>	7,80 8,00 (23,45)	7,60 7,85 (25,01)	102,60
<b>T<sub>max</sub> (heures)<sup>*</sup></b>	1,67 (44,10)	1,54 (31,14)	---
<b>t<sub>1/2</sub> (heures)<sup>*</sup></b>	1,04 (16,87)	1,02 (19,09)	---
<b>k<sub>el</sub>, (heure<sup>-1</sup>)<sup>*</sup></b>	0,683 (16,717)	0,699 (17,523)	---

\*\* Amoxil-500 Wyeth-Ayerst, le produit de référence, a été acheté au Canada.

\* Celles-ci sont des moyennes arithmétiques (% C.V.)

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-AMOXICILLIN (trihydrate d'amoxicilline) peut être indiqué pour traiter les infections causées par des souches susceptibles des organismes suivants : Gram-négatif: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Neisseria gonorrhoeae*; Gram-positifs: *Streptococci*, *Diplococcus pneumoniae* et staphylococcies qui ne produisent pas une P-lactamase.

MYLAN-AMOXICILLIN peut être indiqué pour la prophylaxie de streptococcies alpha-hémolytiques ( $\alpha$ -hémolyse) avant une chirurgie ou instrumentation soit dentaire, orale ou des voies respiratoires supérieures.

MYLAN-AMOXICILLIN peut être indiqué pour la prophylaxie de l'endocardite bactérienne chez des patients présentant une des affection suivantes : malformations cardiaques congénitales, lésions rhumatismales et autres lésions valvulaires acquises, valvules prothétiques, antécédents d'endocardite bactérienne, cardiomyopathie hypertrophique, reconstruction chirurgicale d'un shunt systémique/pulmonaire, prolapsus de la valvule mitrale avec régurgitation ou prolapsus de la valvule mitrale sans régurgitation mais associé à un épaissement et/ou une redondance des feuillets de la valvule.

En cas d'urgence, jusqu'à ce que l'organisme en cause soit identifié, on peut initier un traitement par MYLAN-AMOXICILLIN, basé sur le jugement clinique, en attendant les résultats des études bactériologiques visant à isoler l'organisme infectant et à déterminer sa sensibilité.

#### CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les individus avec des antécédents de réactions allergiques à la pénicilline ou aux céphalosporines.

#### MISES EN GARDE

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactoïdes) graves, et parfois fatales, ont été signalées chez des patients traités par la pénicilline. Bien que l'anaphylaxie survienne plus fréquemment à la suite d'un traitement parentéral, elle s'est déjà manifestée chez des patients traités par des pénicillines administrées par voie orale. Ces réactions sont plus susceptibles de se présenter chez des individus ayant des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes. On a également signalé des réactions graves chez des individus avec des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline lorsque traités par des céphalosporines. Avant d'initier un traitement par MYLAN-AMOXICILLIN (trihydrate d'amoxicilline) ou par toute autre pénicilline, on doit prendre soin de se renseigner relativement aux réactions d'hypersensibilité antérieures aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes. Si une réaction allergique survient, on devrait interrompre le traitement par MYLAN-AMOXICILLIN et instaurer une thérapie adéquate.

Les réactions anaphylactoïdes graves exigent un traitement d'urgence immédiat par l'épinéphrine. L'oxygène, les stéroïdes intraveineux et la gestion des voies aériennes, y compris l'intubation, devraient également être envisagés, le cas échéant.

## PRÉCAUTIONS

Lors de traitements prolongés par MYLAN-AMOXICILLIN, une évaluation périodique des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique est de mise.

MYLAN-AMOXICILLIN (trihydrate d'amoxicilline) est excrété principalement par le rein. La posologie administrée aux insuffisants rénaux devrait être réduite proportionnellement au degré d'insuffisance de la fonction rénale.

En cours de thérapie, on doit tenir compte de la possibilité de surinfection par des organismes mycotiques ou bactériens. Si une surinfection se présente (impliquant généralement *Aerobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), on doit cesser de prendre le médicament et instituer le traitement qui s'impose.

Les données concernant l'administration de MYLAN-AMOXICILLIN (trihydrate d'amoxicilline) pour le traitement des infections pendant la grossesse sont insuffisantes. On doit sopeser les bienfaits du médicament par rapport aux risques possibles pour la mère et l'enfant.

Les apparitions de rash morbilliforme à la suite de l'utilisation d'ampicilline et d'amoxicilline chez des patients atteints de mononucléose infectieuse sont bien documentées. MYLAN-AMOXICILLIN peut donc être contre-indiqué dans les cas où une mononucléose infectieuse est soupçonnée ou confirmée.

#### Administration chez les personnes âgées

Il n'existe aucune précaution spécifique connue concernant l'administration de l'amoxicilline chez les personnes âgées. Cependant, les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une réduction de la fonction rénale en raison de leur âge, ce qui pourrait exiger un ajustement de la posologie.

#### RÉACTIONS INDÉSIRABLES

À l'instar des autres pénicillines, les réactions indésirables les plus fréquentes seront vraisemblablement reliées au phénomène de la sensibilité et similaires à celles observées avec l'ampicilline. Elles sont plus susceptibles de survenir chez des individus qui ont déjà présenté une hypersensibilité aux pénicillines et chez ceux avec des antécédents d'allergie, d'asthme, de fièvre des foins ou d'urticaire. Les réactions indésirables suivantes ont été signalées en association avec l'administration de trihydrate d'amoxicilline:



Gastro-intestinal - nausée, vomissements et diarrhée.

Réactions d'hypersensibilité - éruption maculopapuleuse et érythémateuse et urticaire.

Remarque : L'urticaire, d'autres éruptions cutanées et des réactions ressemblant à la maladie du sérum peuvent être prises en charge par les antihistaminiques et, au besoin, par les corticostéroïdes systémiques. Aussitôt que de telles réactions surviennent, on doit cesser de prendre MYLAN-AMOXICILLIN sauf si, de l'avis du médecin, le pronostic vital est menacé et seul MYLAN-AMOXICILLIN pourrait le rétablir.

Foie – des élévations modérées des taux sériques de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), de phosphatase alcaline et de lactico-déshydrogénase ont été notées, mais l'importance de ces observations demeure inconnue.

Systèmes hémiqque et lymphatique - anémie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, éosinophilie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés pendant la thérapie par les pénicillines.

Ces réactions sont généralement réversibles lorsque le traitement est interrompu et sont prétendus être des phénomènes liés à l'hypersensibilité.

## TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le traitement du surdosage ne serait nécessaire que chez les patients souffrant d'une fonction rénale gravement insuffisante, puisque les patients dont la fonction rénale est normale excrètent rapidement les pénicillines. La dialyse est donc la principale forme de traitement.

En cas de réactions allergiques graves, on recommande des mesures de soutien appropriées (si le patient est en état de choc) ou un traitement similaire à celui appliqué dans tous les cas d'hypersensibilité et visant à soulager les symptômes.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Infections de l'oreille, du nez et de la gorge en raison de streptococcies, pneumocoques, et de staphylococcies qui ne produisent pas une bêta-lactamase. Infections des voies respiratoires supérieures dues au *H. influenza*; infections des voies génito-urinaires dues aux *E. coli*, *P. mirabilis* et *S. faecalis*; infections de la peau et des tissus mous dues aux streptococcies, aux staphylococcies qui ne produisent pas une bêta-lactamase, et au *E. coli*:

### Posologie habituelle

Adultes et enfants > 20 kg : 250 mg toutes les 8 heures

Enfants <20 kg : 20 mg/kg/jour en doses fractionnées à toutes les 8 heures.

Cette posologie ne devrait pas dépasser la posologie recommandée pour les adultes.

Dans les cas d'infection graves, ou d'infections où les déterminations de sensibilité indiquent que des concentrations sériques plus élevées seraient recommandables :

Adultes et enfants >20 kg : 500 mg toutes les 8 heures

Enfants <20 kg: 40 mg/kg/jour en doses fractionnées à toutes les 8 heures.

Cette posologie ne devrait pas dépasser la posologie recommandée pour les adultes.

Infections des voies respiratoires inférieures dues aux streptococcies, pneumocoques, staphylococcies qui ne produisent pas une bêta-lactamase et *H. influenzae*; et otite moyenne aiguë :

Posologie habituelle

Adultes et enfants > 20 kg: 500 mg toutes les 8 heures

Enfants < 20 kg: 40 mg/kg/jour en doses fractionnées à toutes les 8 heures.

Cette posologie ne devrait pas dépasser la posologie recommandée pour les adultes.

Urétrite due au *N* qui ne produisent pas une bêta-lactamase, *gonorrhée* acquise dans la région avec surveillance active relative à la résistance à la pénicilline et où le pourcentage d'isolats réfractaires à la pénicilline est de < 3,0 %:

Adultes et enfants > 45 kg: 3 g en tant que dose unique administrée par voie orale; 1 g de probénécide, également par voie orale, devrait être administré en concomitance, ainsi que le traitement approprié pour une infection présumée ou confirmée par la *C. Trachomatis*.

Enfants <45 kg: Une dose unique de 50 mg/kg (maximum 3 g) administrée avec une dose unique de 25 mg/kg (jusqu'à 1 g) de probénécide. Cependant, le probénécide n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans. Le traitement approprié pour une infection présumée ou confirmée par la *C. trachomatis* devrait également être institué.

Avant de prescrire MYLAN-AMOXICILLIN, une microscopie à fond noir doit être effectuée chez les patients chez lesquels on soupçonne une syphilis, et des analyses sérologiques devraient être effectuées sur une base mensuelle pendant au moins 4 mois.

Dans le traitement des infections chroniques des voies urinaires, il est essentiel d'effectuer de fréquentes évaluations bactériologiques et cliniques. On ne devrait pas utiliser des doses inférieures aux doses recommandées ci-dessus. Dans le cas d'infections tenaces, il peut s'avérer

nécessaire de poursuivre le traitement sur plusieurs semaines, parfois à des doses supérieures à celles recommandées ci-haut. Une surveillance bactériologique est également recommandée. Il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le suivi clinique et/ou bactériologique pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

Le traitement doit se poursuivre pendant 48 à 72 heures après que le patient soit devenu asymptomatique ou qu'il y ait évidence de l'éradication bactérienne. On recommande au moins 10 jours de traitement pour les infections causées par les streptococcies bêta-hémolytiques du groupe A pour prévenir la fièvre rhumatismale aiguë ou la glomérulonéphrite.

Pour la prévention de l'endocardite :

Adultes : 3 g par voie orale 1 heure avant la procédure; ensuite, 1,5 g 6 heures après la dose initiale.

Enfants : 50 mg/kg (ne doit pas dépasser la dose pour adulte) par voie orale 1 heure avant la procédure; ensuite, 25 mg/kg 6 heures après la dose initiale.

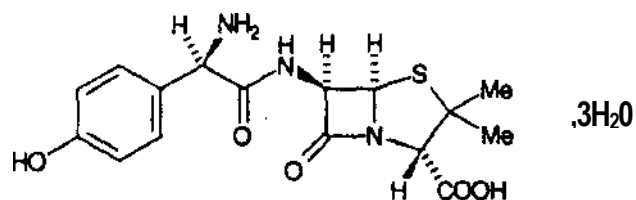
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

DÉNOMINATION COMMUNE : Trihydrate d'amoxicilline

NOM CHIMIQUE : Trihydrate d'acide pénicillanique 6-[-a-Amino-p-hydroxyphenylacetamido].

FORMULE DÉVELOPPÉE:



**FORMULE****MOLÉCULAIRE :**  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ **POIDS****MOLÉCULAIRE :** 419,47**DESCRIPTION :** Le trihydrate d'amoxicilline est une poudre de blanche à blanchâtre qui est hautement hygroscopique.**SOLUBILITÉ :** Légèrement soluble dans l'eau et dans l'éthanol (95 %); pratiquement insoluble dans le chloroforme, dans l'éther, et dans les huiles fixes. Il se dissout dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes d'alcali.**pKa :** 7,4**pH :** 3,5 à 5,5 (0,2% solution aqueuse de trihydrate d'amoxicilline à 0,2 %)

## COMPOSITION

Chaque capsule, avec corps de couleur or OP et capuchon rouge OP, renferme 250 ou 500 mg d'amoxicilline et les ingrédients non médicinaux suivants : talc, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, AD&C Bleu # 1, D&C jaune # 10, AD&C jaune # 6, D&C rouge # 28, D&C rouge # 33, dioxyde de titane , et gélatine.

## RECOMMANDATIONS : STABILITÉ ET CONSERVATION

### CAPSULES MYLAN-AMOXICILLIN :

Conserver dans des contenants hermétiquement fermés, à l'épreuve de la lumière, à température ambiante (15 à 30°C).

## DISPONIBILITÉ

### CAPSULES

MYLAN-AMOXICILLIN 250 - chaque capsule renferme 250 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate d'amoxicilline, en flacons de 100 et de 1000. Les capsules MYLAN-AMOXICILLIN de 250 mg sont des capsules de gélatine dure avec un corps de couleur or opaque, portant l'inscription « AX250 » en noir; et un capuchon opaque rouge portant l'inscription « G » en noir. La capsule est remplie d'une poudre blanchâtre.



MYLAN-AMOXICILLIN 500 - chaque capsule renferme 500 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate d'amoxicilline, en flacons de 100 et de 500. Les capsules MYLAN-AMOXICILLIN de 500 mg sont des capsules de gélatine dure avec un corps opaque de couleur or, portant l'inscription « AX500 » en noir, et un capuchon rouge opaque, portant l'inscription « G » en noir. La capsule est remplie d'une poudre blanchâtre.

## MICROBIOLOGIE

Le trihydrate d'amoxicilline diffère de la benzylpénicilline *in vitro* par son spectre Gram-négatif. Il est très efficace *in vitro* contre la plupart des souches de *H. influenza*, *N. gonorrhoeae* qui ne produisent pas une bêta-lactamase, *N. meningitides*, *E. coli*, *P. mirabilis*, espèces *Brucella*, *Salmonellae* et *Shigellae*.

Les souches de gonococcies qui sont relativement réfractaires au benzylpénicilline sont plus sensibles au trihydrate d'amoxicilline.

Les études *in vitro* ont également démontré que la sensibilité de la plupart des souches des organismes Gram-positifs suivants : streptococcies alpha- et bêta-hémolytiques, *D. pneumoniae*, staphylococcies qui ne produisent pas une bêta-lactamase, *B. anthracis*, et la plupart des souches d'*Enterococci* et de *Clostridia*. Le trihydrate d'amoxicilline n'est pas efficace contre les organismes qui produisent une bêta-lactamase, les staphylococcies particulièrement réfractaires et les souches de gonococcies produisant une P-lactamase décrits ci-haut. Toutes les souches de

*Pseudomonas* et la plupart des souches de *Klebsiella* et d'*Enterobacter* sont également réfractaires. Pour estimer la susceptibilité *in vitro* des organismes face au trihydrate d'amoxicilline, on recommande la méthode standard par disque de sensibilité de Bauer-Kirby (qui utilise des disques standards de sensibilité à l'ampicilline).

ACTIVITÉ DU TRIHYDRATE D'AMOXICILLINE CONTRE LES ORGANISMES GRAM-  
NEGATIFS

M.I.C. (pg/mL) et % des souches

Organisme	# de Souches	500	500	250	125	50	25	125	5.0	2.5	1.25	1.25
<i>E. coli</i>	84	13				1	1	10	59	10	5	
<i>Proteus mirabilis</i>	27	7							41	33	19	
<i>Kiebsiella aerogenes</i>	22	59	18	5	9	4,5				4,5		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	88		12								
<i>Espèces Proteus (1)</i>	18	33	16,8	16,8	16,8	16,8						

<b>Espèces</b>	10										80	20
<b><i>Salmonella</i> (2)</b>												
<b><i>Shigella sonnei</i></b>	16			19	6	6		2	38	19		
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	25								8		8	84
<b><i>Neisseria gonorrhoeae</i>**</b>	5											100

\*\* Dilution en série dans l'agar sauf pour 5 *H. influenzae* – Souches cultivées dans géloses au sang/géloses chocolat, M.I.C. et % de souches 0,25 pg/mL (40 %) et 0,05 pg/mL (60 %). Une souche additionnelle testée avait un M.I.C. supérieur à 5 pg/mL

(1) 6 souches de *P. morgani*, 5 souches de *P. rettgeri* et 7 souches de *P. vulgaris*

(2) *S. typhi* (2), *S. paratyphi A* (1), *S. paratyphi B* (1), *S. typhimurium* (4), *S. london* (1), *S. choleraesuis* (1)

ACTIVITÉ DU TRIHYDRATE D'AMOXICILLINE CONTRE DES STAPHYLOCOCCIES,  
LES STREPTOCOCCIES, LES PNEUMOCOCCIES ET LES ENTÉROCOCCIES

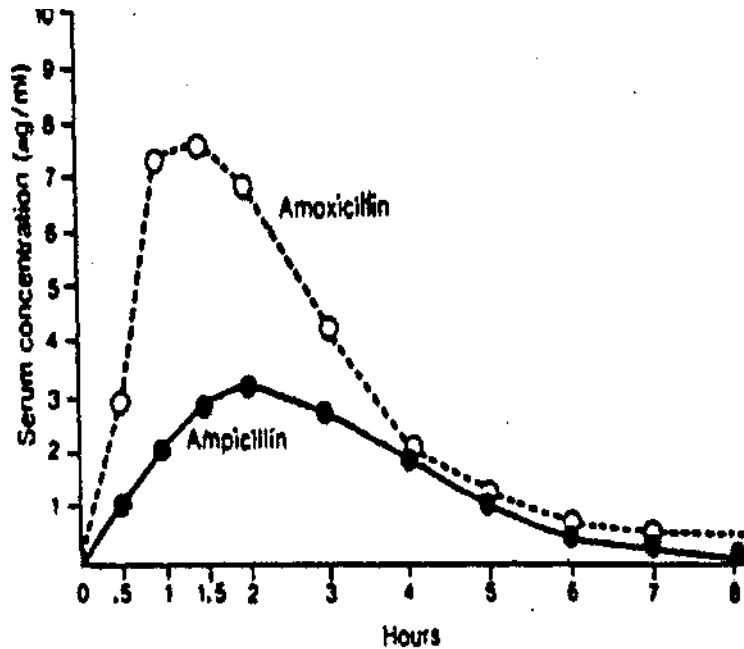
Organisme	Nombre de souches	M.I.C.* (pg/mL) et % des souches							
		1,25	0,5	0,25	0,12	0,05	0,02	0,012	0,005
<i>S. aureus</i>	24			17	79	4			
<b>8-haemolytic</b> <b>Streptococcus</b> <i>(S. pyogenes)</i>	20						15	85	
<i>S. pneumoniae</i>	12					50	42	8	
<i>S. faecalis</i>	16	69	31						

\*Dilution en gélose en série

## PHARMACOLOGIE

Le trihydrate d'amoxicilline est stable dans l'acide gastrique et peut être administré sans égard aux repas. Il est rapidement et bien absorbé par voie orale et se diffuse facilement dans la plupart des tissus cellulaires et liquides organiques à l'exception du liquide céphalorachidien.

L'inflammation augmente généralement la perméabilité des méninges aux pénicillines. Ceci peut également s'appliquer au trihydrate d'amoxicilline. Les demi-vies d'environ une heure du trihydrate d'amoxicilline et de l'ampicilline sont virtuellement identiques. Le trihydrate d'amoxicilline est excrété, inchangé, dans l'urine; mais son excrétion peut être retardée par l'administration concomitante de probénécide. Le trihydrate d'amoxicilline ne se lie pas facilement aux protéines. Dans le sérum sanguin, le trihydrate d'amoxicilline ne se lie aux protéines que dans une proportion de 17 % comparativement à 59 % pour la pénicilline G. Une dose de 500 mg de trihydrate d'amoxicilline entraîne des taux sériques maximaux de 8 pg/mL en moyenne, tandis que le taux sérique maximal pour l'ampicilline est, en moyenne, de 4 pg/mL. Une dose orale de 500 mg de trihydrate d'amoxicilline donne des taux sériques qui sont sensiblement les mêmes que ceux obtenus avec la même dose d'ampicilline par voie intramusculaire. Après une dose de 500 mg, des taux sériques mesurables sont présents même après 8 heures.



**Les concentrations sériques moyennes d'ampicilline et d'amoxicilline après l'administration de doses de 500 mg par voie orale à huit volontaires à jeun**

« L'aire sous la courbe » pour le trihydrate d'amoxicilline est deux fois plus grande celle de l'ampicilline.

En utilisant une technique spéciale de fenêtre cutanée pour déterminer les concentrations antibiotiques, des niveaux thérapeutiques de trihydrate d'amoxicilline ont été trouvés dans les liquides tissulaires. Environ 60 % -70 % d'une dose par voie orale de trihydrate d'amoxicilline est excrété dans l'urine à comparé avec 30 % - 40 % pour l'ampicilline. L'observation indique que le trihydrate d'amoxicilline présente des concentrations sériques maximales plus élevées,

une plus grande « aire sous la courbe », et une plus grande excrétion urinaire, donc, puisque les demi-vies des deux antibiotiques sont identiques; tout semble suggérer une absorption bien meilleure du trihydrate d'amoxicilline que de l'ampicilline.

**Taux sériques de trihydrate d'amoxicilline et d'ampicilline, l'aire sous la courbe et l'excrétion urinaire chez des volontaires à jeun après l'administration de 500 mg \*\***

Antibiotique	Dose orale	Taux sérique mcg/mL						Aire sous la courbe	Excrétion urinaire 0,8 HR
		<sup>1</sup> /2 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr		
Ampicilline	500 mg	0,9	2,0	3,2	1,9	0,4	0,1	50,3 %*	33,8 %
Trihydrate d'amoxicilline	500 mg	3,0	7,5	7,0	2,0	0,5	0,2	100,0 %	60,2 %

\* L'aire relative sous la courbe de l'ampicilline était exprimée en tant que pourcentage de l'aire du trihydrate d'amoxicilline.

\*\* Adapté à partir de Gordon, R.C., Regamey, C. et Kirby, W.M.M.



## TOXICOLOGIE

### **Toxicité aiguë chez l'animal**

Les valeurs de  $DL_{50}$  du trihydrate d'amoxicilline exprimées en mg/kg du poids corporel sont les suivantes :

#### **Rats et souris :**

orale 5000 mg/kg

sous-cutané 5000 mg/kg

intramusculaire 5000 mg/kg

Des chiens ont reçu des doses uniques de 10, 15 and 20 g/kg, avec intervalle d'une semaine entre les doses. Pendant la période d'observation de sept jours, aucun décès n'est survenu, aucun changement indésirable du poids corporel n'a été noté, et la consommation alimentaire est demeurée inchangée. À l'occasion, on a noté des vomissements, généralement entre 1 et 3 heures après l'administration. Lors de l'autopsie, aucune anomalie n'a été détectée et le poids des organes étaient à l'intérieur des limites normales.

#### **Études orales à court terme**

**Chiens Beagle :** Deux chiens, un mâle et une femelle, ont reçu des doses orales de 250 mg/kg de trihydrate d'amoxicilline quotidiennement pendant 14 jours. Pendant la période d'observation,

aucun décès n'est survenu, aucun changement indésirable du poids corporel n'a été noté, et la consommation alimentaire est demeurée inchangée. Les valeurs des analyses de laboratoire étaient à l'intérieur des limites normales. À l'autopsie, aucune anomalie clinique ou microscopique n'a été détectée et le poids des organes étaient à l'intérieur des limites normales.

**Rats :** On a administré 500 mg/kg de trihydrate d'amoxicilline par jour à des rats mâles et femelles pendant 21 jours. Sauf pour les taux d'azote uréique sanguin (BUN) qui étaient significativement plus élevés ( $p < 0,01$ ) dans le groupe de femelles à l'étude, comparativement aux témoins, aucun effet toxique n'a été observé au niveau des organes, des tissus, ou des liquides organiques, ni aucun effet indésirable sur la consommation alimentaire, le gain pondéral, ou l'utilisation efficace des aliments. Une évaluation histopathologique a révélé un degré minime de gras dans le foie dans femelles traitées. Cependant, cette observation n'était pas considérée comme un changement toxique, mais plutôt relié à une altération possible de la flore intestinale.

### **Études orales à long terme**

**Rats :** On a administré 200, 500 et 2000 mg/kg/jour de trihydrate d'amoxicilline à des rats mâles et femelles, 6 jours par semaine pendant 26 semaines. Aucun trouble du poids absolu des organes n'a été noté, ni aucun changement histologique attribuable au médicament.

**Chiens :** On a administré du trihydrate d'amoxicilline à raison de 200, 500 et 2000 mg/kg/jour à des chiens mâles et femelles pendant 6 mois. (Les groupes étaient initialement composés de 6

chiens mâles et femelles chacun. Après 3 mois de traitement, chaque groupe était réduit à 3 chiens.)

Pendant les 6 premières semaines de traitement, on a enregistré des épisodes occasionnels de vomissements, une à quatre heures après l'administration, chez les chiens qui recevaient 2000 mg/kg/jour; 4 épisodes de vomissements ont été enregistrés dans le groupe recevant la dose intermédiaire (500 mg/kg/jour). Certains des chiens traités aux doses élevées et intermédiaires ont présenté des fèces grisâtres dans des cas isolés. À sept occasions, cette observation impliquait des chiens recevant la dose la plus élevée (2000 mg/kg/jour) et à trois reprises, des chiens recevant la dose intermédiaire (500 mg/kg/jour).

Les gains pondéraux des mâles traités n'étaient pas significativement différents de ceux des témoins, mais le gain pondéral de toutes les femelles dosées était significativement plus lent que celui des témoins. Ceci est probablement dû au gain de poids excessif des animaux témoins. La consommation d'eau et d'aliments n'était pas affectée. Aucune anomalie des yeux, attribuable au trihydrate d'amoxicilline, n'a été observée.

### **Effet sur la gestation**

**Souris :** On a administré du trihydrate d'amoxicilline à raison de 200, 500 et 2000 mg/kg/jour par voie orale pendant les jours 6-15 de la gestation. Aucun signe évident de réaction au traitement ni aucune mort n'ont été observés parmi les animaux parents. Les changements de

poids des mères gravides étaient comparables pour tous les groupes, ainsi que le taux de gestation.

Les pertes fœtales étaient significativement plus élevées dans tous les groupes à l'étude que parmi les témoins. Cependant, puisque les taux d'implantation avaient également tendance à être plus élevés dans les groupes recevant 500 et 2000 mg/kg, les portées étaient marginalement, mais pas significativement plus petites par rapport aux témoins. La grosseur des portées et le taux d'implantation avaient également tendance à se maintenir dans les valeurs supérieures de la fourchette des valeurs normales des analyses en laboratoire, ou même à les dépasser. En raison des facteurs qui précèdent, l'importance biologique de l'augmentation des pertes fœtales était incertaine.

Les poids moyens des petits étaient comparables dans tous les groupes. On considère qu'aucune des doses n'a affecté la distribution des variantes squelettiques. Une proportion significativement plus élevée de petits avaient des côtes cervicales dans le groupe ayant reçu la dose de 200 mg/kg. La côte cervicale et la 14<sup>e</sup> côte sont des prolongations du processus transversus des vertèbres cervical ou lombaire. L'incidence des côtes surnuméraires dépend de la lignée des animaux. Les côtes cervicales ne constituent pas une anomalie et n'ont aucune importance pathologique. Dans l'expérience présente, l'incidence des côtes cervicales était de 12 % chez les rats témoins et de 16 % dans les groupes traités par le médicament si on calcule les trois groupes ensemble. Si on considère les groupes individuellement, alors, dans le groupe recevant la dose la plus faible

(200 mg/kg), l'incidence de côtes cervicales était de 24 %, ce qui est, d'un point de vue statistique, significativement plus élevé que chez les témoins. Cette observation n'était pas considérée comme étant attribuable au médicament, puisqu'à la dose de 500 mg/kg l'incidence des côtes cervicales s'est révélée être significativement inférieure aux témoins. Chez le groupe recevant la dose la plus élevée (2000 mg/kg), l'incidence des côtes cervicales était de 17 %, ce qui est similaire à l'incidence observée chez les témoins. Aucune des doses n'a affecté, de façon significative, l'incidence d'anomalies viscérales.

#### **Effet sur le développement péri- et post-natal chez le rat**

On a administré du trihydrate d'amoxicilline par voie orale, à raison de 200 et de 500 mg/kg/jour du jour 15 de la gestation jusqu'à la période de lactation et pendant 21 jours postpartum. Le gain pondéral, le taux de gestation et la durée de la gestation des animaux parents n'ont pas été affectés par le traitement, peu importe la dose. Il y avait tendance significative, proportionnelle à la dose, vers des portées plus petites et de plus petits poids à la naissance. Ceci a persisté tout au long de la période de lactation jusqu'au sevrage, malgré un taux de mortalité réduit chez les petits et une augmentation des poids moyens des ratons provenant des groupes à l'étude par rapport aux témoins. On n'a observé aucun raton anormal.

### **Effet sur la fertilité et la performance reproductive en général chez le rat**

Des doses quotidiennes de 200 et de 500 mg/kg ont été administrées par voie orale. Des rats mâles, âgés d'au moins 40 jours, ont été traités pendant 63 jours avant l'accouplement. Des femelles, sexuellement matures, ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement. L'administration s'est poursuivie pour la balance de la période d'investigation. La durée de la période de gestation n'a pas été affectée par le traitement à ni l'une ni l'autre des doses. Le taux de gestation à 500 mg/kg était légèrement plus faible que celui des témoins au cours des premier et deuxième accouplements. À 200 mg/kg, le taux de gestation était essentiellement comparable aux valeurs des témoins aux deux accouplements. La séquence chronologique de l'accouplement était comparable pour tous les groupes; à 500 mg/kg, le nombre total d'animaux montrant des signes d'accouplement était légèrement plus bas que chez les témoins aux deux jumelages. Les pertes pré- et post-implantation étaient comparables dans tous les groupes pour les première et deuxième gestations.

À 500 mg/kg, parmi les rats auxquels on a permis d'élever leurs petits, l'ampleur des portées, le poids des portées, le poids moyen des ratons et les taux de mortalité des ratons étaient comparables aux valeurs des témoins à la naissance, ainsi qu'au jour 4 et au jour 21 postpartum. À 200 mg/kg, les poids moyens des ratons et leurs taux de mortalité n'était pas affectés non plus. Mais l'ampleur des portées et les poids des portées étaient inférieurs aux valeurs des témoins, de la naissance jusqu'à la lactation. Ces différences n'étaient pas considérées comme étant reliées au traitement. On n'a observé aucune anomalie parmi les ratons.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pullen H.: British Medical Journal, 1973, 2, p. 350.
2. Mulroy R.: British Medical Journal, Mar. 3, 1973, p. 554.
3. Neu H.C. and E.B. Winshell: Pharmacological Studies of 6 D(-)--Amino-p-Hydroxyphenylacetamido Penicillanic Acid in Humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1970, American Society for Microbiology, Bethesda, 1971, 423-426.
4. Croydon E.A.P. and R. Sutherland: -Amino-p-Hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), A New Semisynthetic Penicillin: Absorption and Excretion in Man, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1970, American Society for Microbiology, Bethesda, 1971, pp. 427-430.
5. Gordon R.C. and C. Regamey and W.M.M. Kirby: Comparative Clinical Pharmacology of Amoxicillin and Ampicillin Administered Orally, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1972, American Society for Microbiology, Bethesda, 1972, pp. 504-507.
6. Tan J.S., A. Trott, J.P. Phair, and C. Watanakunakorn: Journal of Infectious diseases, 1972, 126, p. 492.

7. Neu H.C. and E.B. Winshell: In vitro Antimicrobial Activity of 6 D(-)-Amino-p-Hydroxyphenylacetamido Penicillanic Acid, A new Semisynthetic Penicillin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1970, American Society for Microbiology, Bethesda, 1971, pp. 407-410.
8. Sutherland R. and G.N. Rolinson. -Amino-p-Hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333). a New Semisynthetic Penicillin: In vitro Evaluation, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1970, American Society for Microbiology, Bethesda, 1971, pp. 411-415.
9. Acred P., P.A. Hunter, L. Mizen, and G.N. Rolinson: -Amino-p-Hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a New Broad spectrum Semi-Synthetic Penicillin: In vivo Evaluation, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1970, American Society for Microbiology, Bethesda, 1971, pp. 416-422.
10. Amoxil Product Monograph, Ayerst Laboratories (Canada) [8HN730019P].