

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPRO-AMOX-250

PrPRO-AMOX-500

Capsules d'amoxicilline, BP

250 mg et 500 mg d'amoxicilline

(sous forme de trihydrate d'amoxicilline)

Antibiotique

PRO DOC LTÉE
2925 boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision :
Le 11 mars 2021

N° de contrôle : 249475

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPRO-AMOX-250

PrPRO-AMOX-500

Capsules d'amoxicilline, BP

250 mg et 500 mg d'amoxicilline

(sous forme de trihydrate d'amoxicilline)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'amoxicilline exerce une action bactéricide en interférant avec la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne.

ÉTUDES CLINIQUES

Données de biodisponibilité comparative

Une étude croisée à dose unique administrée par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée en double insu auprès de 26 hommes adultes asiatiques en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules PRO-AMOX (trihydrate d'amoxicilline) dosées à 500 mg (Pro Doc Ltée), à celle des capsules Apo-Amoxi (trihydrate d'amoxicilline) dosées à 500 mg (Apotex Inc.).

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative

Amoxicilline (1 X 500 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques en %[#]	Intervalle de confiance à 90 %[#]
ASC _T (h.ng/mL)	27554,36 28467,18 (22,9)	26519,07 27339,12 (23,6)	103,90	96,00-112,46
ASC _I (h.ng/mL)	27833,34 28763,40 (23,1)	26791,54 27631,25 (23,9)	103,89	96,00-112,42
C _{max} (ng/mL)	8004,72 8328,68 (23,4)	7896,32 8276,50 (27,8)	101,37	92,75-110,79
T _{max} [§] (h)	2,13 (1,25-3,50)	2,25 (1,00-4,00)		
T _½ [§] (h)	1,66 (15,4)	1,62 (15,3)		

* PRO-AMOX (trihydrate d'amoxicilline) à 500 mg (Pro Doc Ltée)

† APO-AMOXI en capsules à 500 mg (Apotex Inc) a été acheté au Canada.

§ Exprimé en tant que médian (fourchette).

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PRO-AMOX peut être indiqué pour traiter les infections causées par des souches susceptibles des micro-organismes suivants : Organismes gram-négatifs : *H. influenzae*, *P. mirabilis* et *N. gonorrhoeae*. Organismes gram-positifs : Streptococcies (y compris *Streptococcus faecalis* et *Streptococcus pneumoniae*).

L'amoxicilline n'exerce aucune action contre *Pseudomonas aeruginosa*, l'espèce *Proteus* indole positif, et les espèces *Serratia marcescens*, *Klebsiella* et *Enterobacter*.

En cas d'urgence, jusqu'à ce que l'organisme en cause soit identifié, un traitement par l'amoxicilline peut, selon le jugement clinique, être initié en attendant les résultats des études bactériologiques visant à isoler l'organisme infectant et à déterminer sa sensibilité.

PRO-AMOX peut être indiqué pour la prophylaxie de streptococcies alpha-hémolytiques (groupe *Viridans*) avant une chirurgie ou instrumentation soit dentaire, orale ou des voies respiratoires supérieures.

Il 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.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de PRO-AMOX et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser PRO-AMOX seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

PRO-AMOX est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à l'ingrédient actif ou à tout autre ingrédient de sa préparation ou composant du contenant.

Les antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'une ou l'autre des pénicillines ou aux céphalosporines constituent une contre-indication.

PRO-AMOX est également contre-indiqué dans les cas où une mononucléose infectieuse est soit soupçonnée ou confirmée.

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 une 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 PRO-AMOX (amoxicilline) 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.

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux bêtalactamases sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité.

Une prolongation anormale du temps de prothrombine (rapports internationaux normalisés [INR]) a été signalée chez des patients recevant de l'amoxicilline en association avec des anticoagulants oraux. On doit effectuer une surveillance étroite lorsque l'amoxicilline et les anticoagulants oraux sont prescrits en concomitance, en particulier lors de l'initiation ou de la cessation de l'anticoagulant administré en concomitance. Il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'anticoagulant oral afin de maintenir le taux d'anticoagulation désiré.

Effets indésirables cutanés graves

Des effets indésirables cutanés graves comme la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson syndrome (SSJ), et la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) ont été signalés en association avec un traitement par les bêta-lactames. Lorsqu'on soupçonne des effets indésirables cutanés graves, la prise de PRO-AMOX doit être interrompue et un traitement adapté doit être initié et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

Gastro-intestinal

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalées lors de l'utilisation de nombreux antibactériens, y compris l'amoxicilline (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ces diarrhées peuvent varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est donc important d'envisager le diagnostic de DACD chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un agent antibactérien quel qu'il soit. Des cas de DACD ont été signalés jusqu'à plus de deux mois après l'administration des antibactériens.

Les traitements par agents antibactériens peuvent altérer la flore physiologique du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit des toxines A et B qui contribuent au développement des diarrhées qui lui sont associées. Les DACD peuvent être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité significatives. Elles peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de DACD est suspecté ou confirmé, il faut instaurer des mesures thérapeutiques appropriées. Dans les cas bénins, l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile* suffit habituellement. Pour les cas de gravité moyenne à sévère, il faut envisager l'apport de liquides et d'électrolytes, une supplémentation protéinique et l'administration d'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour des cas sévères spécifiques, une évaluation chirurgicale devrait être instituée selon l'état clinique.

Sensibilité/Resistance

Apparition de souches résistantes au médicament

Prescrire PRO-AMOX à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

PRÉCAUTIONS

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

Puisque l'amoxicilline est excrétée principalement par le rein, la posologie administrée aux insuffisants rénaux devrait être réduite proportionnellement au degré d'insuffisance de la fonction rénale.

Personnes âgées : Il n'existe aucune précaution spécifique connue concernant l'administration de l'amoxicilline chez les personnes âgées.

Si une surinfection par des organismes mycotiques ou bactériens se présente (impliquant généralement *Aerobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), on doit cesser de prendre l'amoxicilline et instituer le traitement qui s'impose.

L'innocuité du trihydrate d'amoxicilline pour le traitement d'infections en cours de grossesse n'a pas été établie. Si l'administration d'amoxicilline à une patiente enceinte est considérée nécessaire, on doit soupeser les bienfaits du médicament par rapport aux risques possibles pour le fœtus.

Des apparitions de rash morbilliforme à la suite de l'utilisation d'ampicilline chez des patients atteints de mononucléose infectieuse sont bien documentées et ont également fait état de cas semblables après l'emploi d'amoxicilline.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

À l'instar des autres pénicillines, les réactions indésirables les plus fréquentes seront vraisemblablement reliées au phénomène de la sensibilité. Elles sont plus susceptibles de survenir chez des individus qui ont déjà présenté une hypersensibilité aux pénicillines et aux céphalosporines 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, colite hémorragique et pseudomembraneuse. Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DADC) ont été signalées lors de l'utilisation de nombreux antibactériens, y compris l'amoxicilline. Glossite, langue noire et velue et stomatite, candidose cutanéomuqueuse, décoloration des dents (taches brunes, jaunes ou grises) – La plupart des signalements concernait des enfants. Dans la majorité des cas, la décoloration était réduite ou éliminée par un brossage ou un nettoyage des dents.

Réactions d'hypersensibilité – Des éruptions cutanées ont fréquemment été signalées. Moins fréquemment, on a rapporté quelques cas des réactions semblables à celles de la maladie du sérum, y compris urticaire, érythème, érythème polymorphe, œdème de Quincke, prurit. Rarement, on a fait état de syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliatrice, pustulose exanthématique aiguë généralisée et vascularite allergique.

L'anaphylaxie est la réaction la plus grave rapportée et était généralement associée à la forme posologique parentérale.

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 l'amoxicilline sauf si, de l'avis du médecin, le pronostic vital est menacé et seule l'amoxicilline pourrait le rétablir. Les graves réactions

anaphylactiques exigent l'administration immédiate d'épinéphrine, d'oxygène et de stéroïdes par intraveineuse.

Hépatobiliaire - Des élévations modérées des taux sériques de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), particulièrement chez les nourrissons, mais l'importance de ces observations demeure inconnue. Des élévations passagères des taux de phosphatase alcaline sérique and de lactate-déshydrogénase ont également été observées mais ces taux sont revenus à la normale lors de l'arrêt du traitement par l'amoxicilline. Certains rapports ont fait état de dysfonction hépatique, y compris ictère cholestatique, cholestase hépatique, et hépatite cytolytique aiguë.

Systèmes sanguin 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. On a aussi observé des cas d'anémie, y compris une anémie hémolytique.

Système nerveux central – À l'instar des autres pénicillines, la toxicité aiguë et chronique ne constitue pas un problème clinique. Bien que les pénicillines ne traversent pas normalement la barrière hématoencéphalique dans une mesure substantielle, si des doses massives sont administrées (plusieurs grammes par jour) à des patients âgés, ceux dont les méninges sont enflées ou les patients dont la fonction rénale est insuffisante, les réactions toxiques précitées risquent de survenir. On a également signalé : étourdissements, hypercinésies (hyperactivité), agitation, anxiété, insomnie, confusion et changements comportementaux. Aux doses extrêmement élevées, des convulsions peuvent survenir. Lorsqu'une concentration élevée de pénicilline est atteinte dans le liquide céphalorachidien, des symptômes neurotoxiques consistant de myoclonie, de crises convulsives et de baisse de niveau de conscience peuvent survenir. À moins qu'on cesse l'administration du médicament ou qu'on en réduise la posologie, le syndrome peut progresser vers le coma et le décès. Des cas d'étourdissements, d'hyperkinésie, d'hyperactivité, d'agitation, d'anxiété, d'insomnie, de confusion et de modifications du comportement ont également été signalés.

Peau et annexes cutanées : éruption érythémateuse maculopapuleuse

Reins : cristallurie. Peu fréquents, la néphrite interstitielle (oligurie, protéinurie, hématurie, cylindres hyalins, pyurie) et la néphropathie sont habituellement associées à l'administration de fortes doses par voie parentérale, mais des cas ont été observés avec toutes les pénicillines. Pareilles réactions surviennent en réponse à une hypersensibilité et sont généralement accompagnées de fièvre, d'éruptions cutanées et d'éosinophilie. Peut également survenir une hausse de la créatinine ou de l'azote uréique du sang.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Méthotrexate : Les pénicillines disputent au méthotrexate la sécrétion tubulaire rénale, ce qui entraîne une diminution de la clairance du méthotrexate. L'administration concomitante peut donc entraîner une hausse des concentrations sériques de méthotrexate et, de ce fait, une augmentation du risque de toxicité.

Probenécide : Le probénécide inhibe la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante d'amoxicilline et de probénécide peut entraîner des concentrations élevées et prolongées d'amoxicilline.

Warfarine : Une prolongation anormale du temps de Quick (augmentation du rapport normalisé international [RNI]) a été signalée chez des patients recevant de l'amoxicilline et de la warfarine. Il faut donc effectuer une surveillance appropriée des patients qui reçoivent de la warfarine en concomitance. Il pourrait être nécessaire, pour conserver l'effet anticoagulant au niveau désiré, d'ajuster la posologie des anticoagulants oraux.

Contraceptifs oraux : L'amoxicilline peut perturber la flore intestinale, entraînant ainsi une diminution de la réabsorption des œstrogènes et, partant, une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux œstrogénostatifs.

Tétracyclines : L'action bactériostatique des tétracyclines peut inhiber l'activité bactéricide des pénicillines.

SYMPTÔMES ET 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.

Le charbon activé peut être administré pour aider à l'élimination du médicament non absorbé. On recommande les mesures de soutien d'usage.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquer immédiatement avec le centre antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Infections des voies respiratoires supérieures (oreille, nez et gorge) dues aux souches streptococcies susceptibles (bêta-hémolytique et *Streptococcus pneumoniae*), staphylococcies non productrices de pénicillinase et *H. influenzae*.

Infections des voies urinaires dues aux *Proteus mirabilis* et *Streptococcus faecalis*.

Infections de la peau et des tissus mous dues aux streptococcies et staphylococcies non productrices de pénicillinase.

POSOLOGIE HABITUELLE :

Adultes : 250 mg toutes les 8 heures

Enfants < 20 kg : 20 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures. Cette posologie ne devrait pas dépasser la posologie recommandée pour les adultes.

La posologie des enfants pesant 20 kg ou plus devraient suivre les mêmes recommandations posologiques que les adultes.

Dans les cas d'infections graves ou d'infections associées à des organismes dont les déterminations de sensibilité exigent de plus fortes concentrations sanguines : 500 mg toutes les 8 heures pour les adultes, et 40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures pour les enfants de moins de 20 kg pourraient s'avérer nécessaires.

Infections des voies respiratoires inférieures en raison de souches sensibles des agents pathogènes et l'otite moyenne aiguë.

POSOLOGIE HABITUELLE :

Adultes : 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.

La posologie des enfants pesant 20 kg ou plus devraient suivre les mêmes recommandations posologiques que les adultes.

Urétrite due à *N gonorrhée* qui ne produit pas une pénicillinase, 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 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. Dans les cas de gonorrhée chez les patients chez lesquels on soupçonne une syphilis, une microscopie à fond noir doit être effectuée avant de prescrire l'amoxicilline, et on doit effectuer des analyses sérologiques, sur une base mensuelle, pendant au moins 4 mois.

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 pas dépasser la dose pour adultes) par voie orale 1 heure avant la procédure; ensuite 25 mg/kg 6 heures après la dose initiale.

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. Il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le suivi clinique et/ou bactériologique pendant plusieurs mois après la fin du traitement. À l'exception de la gonorrhée, 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 pour prévenir la fièvre rhumatismale aiguë ou la glomérulonéphrite.

Pour obtenir un taux d'absorption optimal du médicament, on doit administrer les capsules d'amoxicilline entre les repas avec un verre d'eau (250 mL ou 8 fl. oz).

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

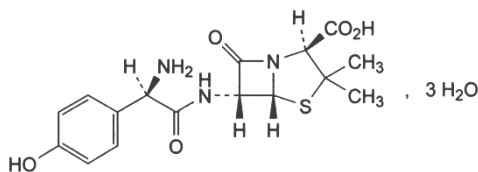
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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 : 419,5 g/mol

Description : Une poudre cristalline de blanche à blanchâtre. Légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol (96 %), pratiquement insoluble dans les huiles fixes. Elle se dissout dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes d'alcali.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Les capsules PRO-AMOX sont présentées sous les formes posologiques suivantes :

Forme posologique	250 mg	500 mg
Description	Capsules de gélatine dure marron/jaune de grandeur '1' renfermant une poudre blanche à blanchâtre et portant l'inscription avec de l'encre noire d'un 'A' sur le capuchon marron et de '85' sur le corps jaune.	Capsules de gélatine dure marron/jaune de grandeur '0EL' renfermant une poudre blanche à blanchâtre et portant l'inscription avec de l'encre noire d'un 'A' sur le capuchon marron et de '86' sur le corps jaune.
Composition	Chaque capsule contient 286,697 mg de trihydrate d'amoxicilline équivalent à 250 mg d'amoxicilline. Ingrédients non médicinaux Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium	Chaque capsule contient 573,394 mg de trihydrate d'amoxicilline équivalent à 500 mg d'amoxicilline. Ingrédients non médicinaux Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
Conditionnement	Plaquettes alvéolées 10 x 10 comprimés Flacons en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.	Plaquettes alvéolées 10 x 10 comprimés Flacons en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.

Composition des capsules vides d'amoxicilline :

Concentration	Capuchon	Corps	Encre utilisée pour impression
250 mg	Bleu brillant (E 133), rouge allura (E 129), érythrosine (E 127), dioxyde de titane (E171), gélatine, laurylsulfate de sodium.	Oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine, laurylsulfate de sodium.	Encre noire
500 mg	Bleu brillant (E 133), rouge allura (E 129), érythrosine (E 127), dioxyde de titane (E171), gélatine, laurylsulfate de sodium.	Oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine, laurylsulfate de sodium.	Encre noire

ÉTUDES CLINIQUES

Données de biodisponibilité comparative

Une étude croisée à dose unique administrée par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée en double insu auprès de 26 hommes adultes asiatiques en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules PRO-AMOX (trihydrate d'amoxicilline) dosées à 500 mg (Pro Doc Ltée) à celle des capsules Apo-Amoxi (trihydrate d'amoxicilline) dosées à 500 mg (Apotex Inc.).

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative

Amoxicilline (1 X 500 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques en %[#]	Intervalle de confiance à 90 %[#]
ASC _T (h.ng/mL)	27554,36 28467,18 (22,9)	26519,07 27339,12 (23,6)	103,90	96,00-112,46
ASC _I (h.ng/mL)	27833,34 28763,40 (23,1)	26791,54 27631,25 (23,9)	103,89	96,00-112,42
C _{max} (ng/mL)	8004,72 8328,68 (23,4)	7896,32 8276,50 (27,8)	101,37	92,75-110,79
T _{max} [§] (h)	2,13 (1,25-3,50)	2,25 (1,00-4,00)		
T _{1/2} [§] (h)	1,66 (15,4)	1,62 (15,3)		

* PRO-AMOX (trihydrate d'amoxicilline) à 500 mg (Pro Doc Ltée)

† APO-AMOXI en capsules à 500 mg (Apotex Inc) a été acheté au Canada.

§ Exprimé en tant que médian (fourchette).

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

MICROBIOLOGIE

Les études *in vitro* avec l'amoxicilline ont démontré la sensibilité des souches des organismes Gram-positifs suivants : streptococcies bêta-hémolytiques, *Streptococcus pneumoniae*, *D. pneumoniae*, staphylococcies qui ne produisent pas de pénicillinase, et *Streptococcus faecalis*. Elle est active *in vitro* contre plusieurs souches d'*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Proteus mirabilis*. Parce que l'amoxicilline ne résiste pas à la destruction par la pénicillinase, elle n'est pas efficace contre les bactéries qui produisent de la pénicillinase, en particulier, contre les staphylococcies réfractaires.

Toutes les souches de *Pseudomonas aeruginosa*, l'espèce *Proteus* indole positif, ainsi que les souches de *Serratia marcescens*, de *Klebsiella* et d'*Enterobacter* sont également réfractaires à l'amoxicilline.

Test de sensibilité par disque : Des méthodes quantitatives, impliquant la mesure des diamètres des zones d'inhibition, peuvent être utilisées pour estimer la sensibilité d'un micro-organisme à un antibiotique particulier. Une procédure utilisant des disques imprégnés d'un antibiotique particulier a été décrite pour les antibiotiques de la classe des ampicillines. Les interprétations établissent la corrélation des diamètres des

zones d'inhibition avec les valeurs des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour l'amoxicilline. À l'aide de cette procédure, si on utilise un disque de 10pg, une zone de 29 mm ou plus est classée comme « susceptible » et indique que l'agent pathogène risque de répondre au traitement. Une zone de 20 mm ou moins est classée comme « résistant » et indique que l'agent pathogène risque de ne pas répondre au traitement. Une zone de 21-28 mm est classée comme ayant une « susceptibilité intermédiaire » et indique que l'organisme serait susceptible de répondre au traitement si de fortes doses sont administrées ou si l'infection est confinée aux tissus et fluides (p.ex. urine) dans lesquels des taux antibiotiques sont atteints.

L'activité *in vitro* de l'amoxicilline contre certains organismes sélectionnés a été documentée par Sutherland et al. et Sabto et al. et est présentée dans le tableau suivant :

Tableau I. Activité *in vitro* de l'amoxicilline contre les *Cocci* Gram-positifs, *H. Influenzae* et *N. Gonorrhoeae*

Organisme	Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL)									
	# de souches	,005	0,01	0,02	0,03	0,05	0,12	0,25	0,5	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	29					3	20	6		
Streptococcies bêta-hémolytiques	28		25	3						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23		9	6	2	6				
<i>Streptococcus faecalis</i>	53							3	39	11
<i>H. influenzae</i>	98						20	41	29	8
<i>N. gonorrhoeae</i>	13		1	3		3	1	5		

Tableau II. Activité *in vitro* de l'amoxicilline contre les bacilles Gram-négatives

Organisme	Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL)								
	# de souches	1,25 ou moins	2,5	5,0	12,5	25	50	100	>100
<i>Proteus mirabilis</i>	90	38	28	11					13
<i>Shigella sonnei</i>	26		4	11	4		1	1	5
Espèces <i>Salmonella</i>	20	10	8						2
<i>Klebsiella-Enterobacter</i>	29		1				1	2	25
<i>Serratia marcescenes</i>	18			1		1	3	6	7
<i>E. coli</i>	206	5	13	115	46	2	1	1	23

Les concentrations minimales inhibitrices de l'amoxicilline contre tous les micro-organismes, à l'exception de 5 souches de *Streptococcus pneumoniae*, ont été mesurées par dilution en séries en milieu gélosé. Les concentrations minimales inhibitrices contre ces souches de *Streptococcus pneumoniae* a été estimé à l'aide de la méthode de dilution en tubes dans le milieu de Levinthal.

PHARMACOLOGIE

L'amoxicilline est stable en présence d'acide gastrique et son absorption est rapide et bien à la suite de l'administration par voie orale à des sujets à jeun. On a découvert, dans le cadre d'une étude récente, que les taux sériques maximaux d'antibiotique étaient réduits de 50 % chez des sujets recevant de l'amoxicilline immédiatement après un repas normal. Réduire le volume d'eau pour la prise d'une dose d'amoxicilline de 250 à 25 ml chez des sujets à jeun donnait également lieu à une réduction significative des taux sériques d'amoxicilline, ce qui peut être attribuable au faible taux de solubilité du trihydrate d'amoxicilline (1 g dans 370 mL d'eau). De plus, l'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration réduisait également l'excrétion urinaire.

Les taux sériques maximaux sont atteints entre 1 et 2 heures après l'administration du médicament. L'amoxicilline se diffuse facilement dans la plupart des tissus cellulaires et liquides organiques à l'exception du liquide céphalorachidien. L'amoxicilline est largement excrétée, inchangée, dans l'urine, tandis que 10-25% de la dose administrée est excrétée sous forme d'acide pénicilloïque. L'excrétion de l'amoxicilline peut être retardée par l'administration concomitante de probénécide. L'amoxicilline ne se lie pas facilement aux protéines. Dans le sérum sanguin, l'amoxicilline ne se lie aux protéines que dans une proportion de 17-18 % comparativement à 59 % pour la pénicilline G.

On a observé les taux sériques moyens d'amoxicilline suivants après l'administration de capsules d'amoxicilline dosées à 250 mg à 12 adultes volontaires en santé :

Délai (h)	0,5	1,0	1,5	2	3	4	5	7
Taux sériques moyens ($\mu\text{g/mL}$)	0,81	2,96	3,17	3,10	2,22	1,12	0,50	0,11

La moyenne des taux sériques sanguins maximaux était de 3,8 mcg / mL (variant de 2,35 à 6,38) et le T_{max} était de 1,50 heure. La demi-vie biologique moyenne ($t_{1/2}$) se situait à 55,8 minutes avec une constante d'élimination (k_{el}) moyenne de 0,7456 h^{-1} .

Les aires sous la courbe (ASC) calculées pour 0 à 7 heures ont varié de 8,475 à 12,865 mcg-heures/mL. L'ASC moyenne était de $10,71 \pm 1,443$ mcg-heures/mL.

Après l'administration de 500 mg d'amoxicilline à des sujets sains à jeun, on a documenté des taux sériques maximaux moyens de 10,8 mcg / mL et 6,75 mcg / mL. D'autres études menées auprès de volontaires sains avec une fonction rénale normale, recevant des doses de 500 mg, indiquaient que les taux sériques maximaux pouvaient varier de 5,0 à 10,8 mcg / mL. D'après la littérature, les valeurs de demi-vie sérique de l'amoxicilline varient de 1-1,3 heure. Environ 60-80 % d'une dose orale d'amoxicilline est excrétée dans l'urine. En présence d'insuffisance rénale, la demi-vie sérique augmente (entre 7 et 10 heures), ce qui exige une réduction de la posologie administrée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les valeurs de DL₅₀ de l'amoxicilline, exprimées en mg/kg du poids corporel, sont les suivantes.

Espèces	Voie d'administration		
	Orale	Intrapéritonéale	Sous-cutanée
Souris	> 10 000	4 350	> 6 000
Rat	> 8 000	4 900	> 6 000
Chien	> 3 000		

Toxicité subaiguë

Rats :

On a administré 500 mg/kg 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 des femelles traitées. Cependant, cette observation n'était pas considérée comme un changement toxique, mais plutôt comme étant relié à une altération possible de la flore intestinale.

Chiens :

Deux chiens, un mâle et une femelle, ont reçu des doses orales de 250 mg/kg 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.

Toxicité chronique

Rats :

Lors d'une étude, on a administré 200, 500 et 2000 mg/kg/jour 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, chez les mâles comme chez les femelles, ni aucun changement histologique attribuable au médicament.

Dans une autre étude, 3 groupes de rats Sprague-Dawley ont reçu, par voie orale, des doses de 200, 500 et 2000 mg/kg d'amoxicilline pour une période de 13-15 semaines. Aucun changement macroscopique ou histopathologique n'a été observé chez les rats traités qui était considéré lié à l'administration d'amoxicilline. Parmi les groupes recevant la dose intermédiaire ou la faible dose, certains démontraient un gain pondéral moins élevé (mâles) ou plus élevé (femelles) que chez les témoins.

Chiens :

On a signalé avoir administré de l'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 mâles et 6 femelles chacun, mais après 3 mois de traitement, chaque groupe était réduit à 3 chiens.)

Pendant les six 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 très 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. On a rapporté que ce facteur était 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 à l'amoxicilline, n'a été observée.

Dans une deuxième étude, 2 groupes de chiens Beagle ont reçu des doses orales de 500 mg/kg et 200 mg/kg d'amoxicilline pendant 13 semaines. Aucun changement macroscopique ou histopathologique, qui étaient considéré comme étant relié à l'administration d'amoxicilline, n'a été observé chez les chiens traités.

Effets sur la fertilité et la fonction reproductrice

Rats :

On a administré des doses de 200 et 500 mg/kg d'amoxicilline par voie orale dans une étude documentée. Les rats mâles qui avaient atteint un âge minimum de 40 jours ont été traités pendant 63 jours et 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'étude. La durée de la gestation n'a pas été affectée par le traitement, pour les deux doses. Lors du premier et du deuxième accouplement, on a noté que le taux de gestation à 500 mg/kg était légèrement moins élevé que celui des témoins. À 200 mg/kg, le taux de gestation était essentiellement comparable aux valeurs des témoins lors des deux accouplements. La séquence chronologique des accouplements était comparable pour tous les groupes; à 500 mg/kg, le nombre total d'animaux démontrant un comportement d'accouplement était légèrement inférieur que parmi les témoins lors des deux accouplements. Les pertes avant et après l'implantation étaient comparables pour tous les groupes pour les deux gestations.

Parmi les rats qui ont pu élever leurs petits, la grosseur des portées, le poids des portées, le poids moyen des petits et les taux de mortalité des petits pour le groupe recevant 500 mg/kg d'amoxicilline étaient comparables aux valeurs observées chez les témoins à la naissance, ainsi que 4 et 21 jours postpartum. Les poids moyens des petits et les taux de mortalité des petits n'étaient pas affectés non plus par la dose de 200 mg/kg d'amoxicilline; mais la taille et le poids des portées étaient inférieurs aux valeurs des témoins de la naissance jusqu'à la lactation. Ces différences n'étaient pas considérées liées au traitement. On n'a observé aucune anomalie parmi les petits.

Effets sur la gestation

Souris :

On a administré de l'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 dose 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^e côte sont des prolongations du processus transverses 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.

Rats :

L'amoxicilline était administrée par voie orale à des doses de 200 mg/kg, 500 mg/kg et 1000 mg/kg pendant la gestation de 6^e au 15^e jour. L'amoxicilline n'a pas modifié la gestation ni le pourcentage de résorptions et n'a produit aucune anomalie fœtale par comparaison avec les rats témoins négatifs.

Effets sur le développement péri- et post-natal chez le rat

On a administré de l'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.

RÉFÉRENCES

1. Acred P, Hunter PA, Mizen L, et al. α -amino-p-hydroxylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semi-synthetic penicillin: In vivo evaluation. *Antimicrob Agents Chemother* 1970; 416
2. Alergant CD. Treatment of gonorrhoea with amoxycillin. *Br J Vener Dis* 1973; 49:274.
3. Aronovitz GH. Middle ear infections in pediatric patients: Treatment with amoxycillin. *J Infect Dis* 1974; 129:185.
4. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, et al. Antibiotic testing by a standardized single disc method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45:493.
5. Bayne L, Tamblyn D, Ruedy J, et al. Oral amoxycillin in acute uncomplicated gonorrhoea. *Can Med Assoc J* 1974; 111:685.
6. Bodey GP, Nance J. Amoxicillin: In vitro and pharmacological studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 1:358.
7. Braff EH. Amoxicillin in the treatment of gonorrhoea. *J Infect Dis* 1974; 129:S254.
8. Breese BB, Disney FA, Talpey WB, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974; 129:S178.
9. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Amoxycillin: a review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1975; 9:88.
10. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Amoxycillin: a preliminary report of its pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1974; 7:326.
11. Brusch JL, Bergeron mg, Barza M, et al. An in vitro and pharmacological comparison of amoxicillin and ampicillin. *Am J Med Sci* 1974; 267:41
12. Burns MW, Devitt L. Infections of the lower respiratory tract: treatment with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974; 129:S194
13. Cox CE. Amoxicillin therapy of urinary tract infections. *J Infect Dis* 1974; 129:S235.
14. Croydon EAP, Sutherland R. α -amino-p-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semi-synthetic penicillin: absorption and excretion in man. *Antimicrob Agents Chemother* 1970; 427.
15. Croydon EAP. Clinical experience of amoxycillin in the United Kingdom. *Chemotherapy* 1973; 3:262.
16. Deal WB, Polly SM, Zellner SR. Therapy of uncomplicated gonococcal urethritis in the male with a single dose of amoxicillin. *J Infect Dis* 1974; 129:S256.
17. Gilbert DN. Comparison of amoxycillin and ampicillin in the treatment of urinary tract infections. *J Infect Dis* 1974; 129:S231.
18. Handsfield HH, Clark H, Wallace JF, et al. Amoxicillin, a new penicillin antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 3:262.

19. Harding JW, Lees LJ. Trial of a new broadspectrum penicillin (amoxycillin) in general practice. *Practitioner* 1972; 209:363.
20. Howie VM, Ploussard JH, Sloyer J. Comparison of ampicillin and amoxicillin in the treatment of otitis media in children. *J Infect Dis* 1974; 129:S181.
21. Jones FD. Treatment of otitis media in pediatric practice: Amoxicillin vs ampicillin. *J Infect Dis* 1974; 129:S187.
22. Karney WW, Turck M, Holmes KK. Single-dose oral therapy for uncomplicated gonorrhoea: comparison of amoxicillin and ampicillin given with and without probenecid. *J Infect Dis* 1974; 129:S250.
23. Lima MBC. Amoxycillin in severe infections: Preliminary results. *J Infect Dis* 1974; 129:S207.
24. May JR, Ingold A. Amoxicillin in the treatment of infections of the lower respiratory tract. *J Infect Dis* 1974; 129:S189.
25. May JR, Ingold A. Amoxycillin in the treatment of chronic non-tuberculous bronchial infections. *Br J Dis Chest* 1972; 66:185.
26. Middleton RSW. Use of amoxycillin in chest infections in the elderly. *Gerontology* 1974; 16:92.
27. Middleton FG, Poretz DM, Duma R.J. Clinical and laboratory evaluation of amoxycillin (BRL 2333) in the treatment of urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 4:25.
28. Mitchell RW, Robson HG. Comparison of amoxicillin and ampicillin in single-dose oral treatment of males with gonococcal urethritis. *Can Med Assoc J* 1974; 111:1198.
29. Pearson RE. Amoxicillin - a comparison with ampicillin. *Drug Intell Clin Pharm* 1974; 8:542.
30. Platts WM. Amoxycillin in single oral dose for uncomplicated gonorrhoea. *NZ Med J* 1976; 84:56.
31. Price JD, Harding JW. The use of amoxycillin in treatment of urinary tract infection in general practice. *Br J Clin Pract* 1973; 27:165.
32. Reilly MJ, Kepler JA, Hoskins NM, et al. The penicillins. *Am Hosp Form Ser* 1976; 2:8, 12, 16.
33. Sabto J, Carson P, Morgan T. Evaluation of amoxycillin - A new semisynthetic penicillin. *Med J Aust* 1973; 2:537.
34. Spyker DA, Rugloski RJ, Vann RL, et al. Pharmacokinetics of amoxicillin: dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11:132.
35. Sutherland R, Croydon EAP, Rolinson GN. Amoxycillin: A new semi-synthetic penicillin. *Br Med J* 1972; 3:13.
36. Turck M, Handsfield HH, Holmes KK. Amoxicillin in the treatment of urinary tract infections. *J Infect Dis* 1974; 129:S248.
37. Verbist L. Triple crossover study on absorption and excretion of ampicillin, talampicillin, and amoxycillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 10:173.

38. Vitti TG, Gurwith MJ, Ronald AR. Pharmacologic studies of amoxycillin in nonfasting adults. J Infect Dis 1974; 129:S149.
39. Welling PG, Huang H, Koch PA, et al. Bioavailability of ampicillin and amoxycillin in fasted and nonfasted subjects. J Pharm Sci 1977; 66:549.
40. Willcox RR. Amoxycillin in the treatment of gonorrhoea. Br J Vener Dis 1972; 48:504.
41. Amoxil (Amoxycillin Trihydrate) Product Monograph. Ayerst Laboratories, St Laurent, Quebec. December 19, 1986.
42. Polymox (Amoxycillin Trihydrate) Product Monograph. Bristol Laboratories of Canada, Candiac, Quebec. July 19, 1976; 11-14.
43. Monographie de produit-NOVAMOXIN (trihydrate d'amoxicilline), de Teva Canada Limited. Le 20 mars 2020, numéro de contrôle 233622.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrPRO-AMOX-250

PrPRO-AMOX-500

Capsules d'amoxicilline BP

250 mg et 500 mg amoxicilline

(sous forme de trihydrate d'amoxicilline)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PRO-AMOX** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Discutez de votre trouble médical et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur **PRO-AMOX**.

À quoi sert PRO-AMOX?

PRO-AMOX est utilisé pour le traitement de certaines infections bactériennes. Il peut également être utilisé pour prévenir des infections :

- de la bouche, du nez, des amygdales et de la gorge.
- du cœur.
- en situation d'urgence.

Comment PRO-AMOX agit-il?

PRO-AMOX interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Ceci contribue à :

- Stopper la prolifération des bactéries.
- Tuer les bactéries.
- Réduire l'infection.

Certaines infections sont causées par un virus, comme le rhume. PRO-AMOX **n'est pas efficace** contre les virus.

Quels sont les ingrédients de PRO-AMOX?

Ingrédient médicinal : Trihydrate d'amoxicilline

Ingrédients non-médicinaux : Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium

Si vous suivez un régime alimentaire particulier, ou si vous êtes allergique à l'une ou l'autre des substances entrant dans la composition du médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien, si un de ces ingrédients peut poser problème.

PRO-AMOX se présente sous les formes suivantes :

PRO-AMOX est offert sous forme de comprimés à 250 mg et 500 mg.

PRO-AMOX ne doit pas être utilisé si :

- Vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui le compose (Voir « Quels sont les ingrédients de PRO-AMOX? »).
- Vous êtes allergique à l'un des éléments du contenant du médicament.

- Vous êtes allergique aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres antibiotiques semblables comme l'amoxicilline, l'ampicilline, la céphalexine et autres.
- Vous souffrez de mononucléose (soupçonnée ou confirmée).

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre PRO-AMOX. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu des réactions d'hypersensibilité aux bêta-lactames (ampicilline, pipéracilline, etc.). Voir « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRO-AMOX? ».
- vous prenez des anticoagulants (comme la warfarine, etc.).
- vous avez des antécédents de légère diarrhée ou de colite influencée par l'emploi d'antibiotiques.
- vous souffrez de troubles rénaux.
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse.
- vous allaitez ou planifiez allaiter. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant la prise de **PRO-AMOX**.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PRO-AMOX :

- médicaments anticancéreux (comme le méthotrexate).
- médicaments pour traiter les brûlements d'estomac ou la goutte (comme le probénécide, la cimétidine, etc.).
- anticoagulants (comme la warfarine, etc.) utilisés pour éclaircir le sang et prévenir les caillots – pourraient prédisposer le patient aux troubles de saignement.
- contraceptifs oraux (l'effet contraceptifs pourrait être réduit).
- antibactériens (comme les tétracyclines); les antibactériens pourrait réduire l'effet de PRO-AMOX.

Comment prendre PRO-AMOX :

Les antibactériens comme PRO-AMOX sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre PRO-AMOX en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée d'PRO-AMOX peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par PRO-AMOX (résistance), ce qui signifie qu'PRO-AMOX pourrait ne pas fonctionner pour vous en cas d'utilisation ultérieure.

Ne partagez pas votre médicament avec quelqu'un d'autre.

Parlez à votre pharmacien des autres produits que vous prenez. Certains médicaments affecteront la façon dont votre organisme absorbera PRO-AMOX.

Dose habituelle pour adultes :

Pour les infections : 250 mg – 500 mg toutes les 8 heures ou une dose unique de 3 g.

Pour la prévention : 3 g une fois avant l'intervention, ensuite 1,5 g toutes les 6 heures.

Dose habituelle pour enfants :

Votre médecin vous indiquera quelle quantité de PRO-AMOX donner à votre enfant d'après son poids et la gravité de son infection. La dose pour enfants ne doit pas dépasser la dose pour adultes. Pour les enfants pesant plus de 20 kg, on doit utiliser la dose pour adultes.

Prenez ce médicament par voie orale (par la bouche) comme vous l'a indiqué votre médecin.

Prenez PRO-AMOX entre les repas avec un verre d'eau.

Avisez votre médecin si votre état ne s'améliore pas.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité PRO-AMOX communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les symptômes d'une surdose peuvent inclure : graves étourdissements.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire posologique prescrit par votre médecin. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRO-AMOX?

Cette liste ne représente pas tous les effets secondaires que vous pourriez possiblement ressentir lors de la prise de **PRO-AMOX**. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas sur cette liste, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves : fréquence et procédures à suivre			
Symptôme / effet	Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Éruption cutanée			√
Éruption cutanée ou autre affection de la peau ou des yeux			√
Nausée			√
Vomissement			√
Diarrhée			√
Selles sanguinolentes			√
Langue noire villeuse (glossite)		√	
Décoloration des dents chez les enfants (coloration brune, jaune ou grise des dents)		√	
Étourdissements (sensation ébrieuse)		√	
Anxiété		√	
PEU FRÉQUENT			
Urticaire, démangeaisons		√	
Éruption et rougeurs au visage		√	
Enflure		√	
Anaphylaxie (graves réactions allergiques comme gonflement			√

Effets secondaires graves : fréquence et procédures à suivre			
Symptôme / effet	Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
du nez, des yeux ou de la gorge, respiration difficile, formation d'ampoules, éruptions cutanées, desquamation)			
Signes de troubles hépatiques (comme urine brouillée)			√
Signes de troubles hépatiques (comme nausées/vomissements persistants, douleur à l'estomac, douleur abdominale, fatigue inhabituelle, jaunissement des yeux/de la peau, urine foncée)			√
RARE			
Graves réactions cutanées (symptômes pseudogrippaux, formation d'ampoules et desquamation de la peau)			√
Difficulté à s'endormir (insomnie)		√	
Confusion ou changements de comportements		√	
Changements des résultats de numérations globulaires.		√	
Effets indésirables cutanés graves (graves réactions cutanées qui peuvent également affecter d'autres organes) : - Desquamation de la peau ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi affecter vos yeux, votre bouche, votre nez ou vos organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, peau douloureuse, changement de couleur de la peau (rougeurs, jaunissement, violacée) - Enflure et rougeur des yeux ou du visage - Symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux - Essoufflement, douleur thoracique ou inconfort			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci

s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicamentsproduits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C.

Ne pas utiliser après la date de péremption. Généralement, tout médicament périmé devrait être retourné au pharmacien.

Si vous voulez en savoir plus au sujet d'PRO-AMOX :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament, que vous pouvez vous procurer en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpbdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodociqc.ca ou info@prodociqc.ca.

Ce dépliant a été rédigé par :

PRO DOC LTÉE

Laval, Québec

H7L 3W9

Date de révision : Le 11 mars 2021.