

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

Pr APO-AMOXICILLIN

Amoxicilline en capsules

Capsules à 250 mg et à 500 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), voie orale

Poudre d'amoxicilline pour suspension orale

Poudre pour suspension orale à 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), voie orale

USP

Antibiotique

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

www.apotex.ca/produits

Date d'approbation initiale :
13 avril 2021

Date de révision :
28 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270923

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-08

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations Posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament.....	15
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		19
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
15	MICROBIOLOGIE	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	25
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-AMOXICILLIN (capsules d'amoxicilline et poudre d'amoxicilline pour suspension orale) est indiqué pour les cas suivants :

- Traitement des infections causées par les souches sensibles des microorganismes suivants :
 - Organismes Gram négatif : *H. influenzae*, *P. mirabilis* et *N. gonorrhoeae*.
 - Organismes Gram positif : streptocoques (y compris *Streptococcus faecalis* et *Streptococcus pneumoniae*).

L'amoxicilline n'est pas active contre *Pseudomonas aeruginosa*, ni contre les espèces du genre *Proteus* indole positif, *Serratia marcescens* et les genres *Klebsiella* et *Enterobacter*.

Lorsque le microorganisme n'est pas encore identifié et que la situation est urgente, le médecin peut décider, d'après son jugement clinique, d'amorcer le traitement par l'amoxicilline avant même de recevoir les résultats de l'antibiogramme.

- Prophylaxie contre les streptocoques alpha-hémolytiques (groupe Viridans) avant une manœuvre instrumentale ou une intervention chirurgicale des dents, de la bouche ou des voies respiratoires supérieures.
- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne chez les patients dans l'une ou l'autre des situations suivantes :
 - malformations cardiaques congénitales,
 - lésions rhumatismales ou autres lésions valvulaires acquises,
 - prothèses valvulaires cardiaques,
 - antécédents d'endocardite bactérienne,
 - cardiomyopathie hypertrophique,
 - dérivation de Blalock-Taussig (dérivation systémico-pulmonaire),
 - prolapsus mitral avec régurgitation valvulaire ou prolapsus mitral sans régurgitation valvulaire, mais associé à un épaissement ou à une distension valvulaire.

Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité d'APO-AMOXICILLIN et d'autres agents antibactériens, l'APO-AMOXICILLIN ne doit être utilisé que pour traiter des 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 tests de sensibilité ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-AMOXICILLIN est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à une pénicilline ou une céphalosporine.
- Dans les cas confirmés ou soupçonnés de mononucléose infectieuse.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions d'hypersensibilité** : des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (anaphylactoïde) et des réactions indésirables cutanées graves ont été signalés chez des patients recevant un traitement par bêta-lactamines, y compris l'amoxicilline. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations Posologiques

Une évaluation périodique des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique doit être effectuée pendant le traitement prolongé par APO-AMOXICILLIN.

Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, des précautions doivent être prises lors du choix de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Infections des voies respiratoires supérieures (oreilles, nez, gorge) causées par des souches de streptocoques sensibles (bêta-hémolytiques et *Streptococcus pneumoniae*), des staphylocoques

non producteurs de pénicillinase et *H. influenzae*.

Infections des voies urinaires causées par *Proteus mirabilis* et *Streptococcus faecalis*.

Infections de la peau et des tissus mous causées par des streptocoques et des staphylocoques (non producteurs de pénicillinase).

POSOLOGIE HABITUELLE :

Adultes : 250 mg toutes les 8 heures

Enfants pesant moins de 20 kg : 20 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures. La dose pour enfant ne doit pas dépasser la dose recommandée chez les adultes.

La posologie chez les enfants pesant 20 kg ou plus doit être calculée selon les recommandations pour les adultes.

Infections graves ou infections associées à des organismes dont la sensibilité déterminée nécessite une concentration sanguine plus élevée : il peut être nécessaire d'administrer 500 mg toutes les 8 heures chez les adultes et 40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures chez les enfants de moins de 20 kg.

Infections des voies respiratoires inférieures causées par des souches sensibles du microorganisme en cause et otite moyenne aiguë.

POSOLOGIE HABITUELLE :

Adultes : 500 mg toutes les 8 heures

Enfants pesant moins de 20 kg : 40 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 heures. La dose pour enfant ne doit pas dépasser la dose recommandée chez les adultes.

La posologie chez les enfants pesant 20 kg ou plus doit être calculée selon les recommandations pour les adultes.

Urétrite due à *N. gonorrhoeae* non producteur de pénicillinase, contractée dans une zone où la résistance à la pénicilline fait l'objet d'une surveillance active et où le pourcentage d'isolats pénicillinorésistants est < 3,0 %.

Adultes et enfants pesant plus de 45 kg : (une dose orale unique de 3 g); on doit aussi administrer en concomitance 1 g de probénécide par voie orale, ainsi qu'un traitement approprié contre l'infection à *C. trachomatis* présumée ou confirmée.

Enfants pesant moins de 45 kg : Administrer une dose unique de 50 mg/kg (3 g au maximum) avec une dose unique de 25 mg/kg (jusqu'à 1 g) de probénécide. Le probénécide n'est cependant pas recommandé chez les enfants de

moins de 2 ans. Ce traitement devrait aussi comprendre un traitement approprié contre l'infection à *C. trachomatis* présumée ou confirmée. Un examen au microscope sur fond noir est requis avant l'administration de l'amoxicilline dans les cas de gonorrhée possiblement accompagnée de lésions syphilitiques, et les tests sérologiques devront être répétés pendant au moins 4 mois.

Prévention de l'endocardite :

Adultes : Administrer 3 g par voie orale une heure avant l'intervention, puis 1,5 g six heures après la dose initiale.

Enfants : Administrer 50 mg/kg (sans dépasser la dose pour adultes) par voie orale une heure avant l'intervention, puis 25 mg/kg six heures après la dose initiale.

Dans le traitement des infections urinaires chroniques, il faut procéder à de fréquentes évaluations bactériologiques et cliniques. On ne doit pas administrer de doses plus faibles que celles qui sont recommandées ci-dessus. Il est même parfois nécessaire d'administrer des doses plus élevées, et dans les cas d'infections tenaces, le traitement peut devoir durer plusieurs semaines. Il peut également être nécessaire de poursuivre le suivi clinique et bactériologique pendant plusieurs mois après la fin du traitement. Sauf dans les cas de gonorrhée, il faut continuer le traitement pendant 48 à 72 heures au moins après la disparition des symptômes, ou jusqu'à ce que l'éradication de la bactérie soit confirmée. Afin de prévenir le rhumatisme articulaire aigu ou la glomérulonéphrite, on recommande de traiter toute infection à streptocoques bêta-hémolytiques pendant au moins 10 jours.

Ajustement Posologique

Insuffisance rénale : Étant donné que l'amoxicilline est principalement excrétée par les reins, la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale doit être réduite proportionnellement au degré de perte de la fonction rénale.

4.3 Reconstitution

Solution reconstituée

Directives de reconstitution :

Au moment de délivrer le médicament, AGITER LA BOUTEILLE POUR DÉFAIRE LA POUDRE.

Ajouter les quantités d'eau suivantes pour la reconstitution :

	Suspension régulière	
<u>Format</u>	125 <u>mg/5</u> mL	250 <u>mg/5</u> mL
75 mL	52	51
100 mL	70	68

	Suspension régulière	
<u>Format</u>	125 <u>mg/5</u> mL	250 <u>mg/5</u> mL
150 mL	103	101

Bien agiter pour obtenir une suspension homogène. Voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#).

4.4 Administration

Pour assurer une absorption optimale du médicament, l'APO-AMOXICILLIN en capsules devrait être pris entre les repas avec un verre d'eau (250 mL ou 8 oz).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui dire de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel.

5 SURDOSAGE

Il n'est généralement pas nécessaire d'administrer un traitement de la surdose étant donné que l'excrétion des pénicillines par l'organisme se fait assez rapidement. Par contre, un tel traitement peut être nécessaire chez les sujets insuffisants rénaux. L'hémodialyse constitue dans ce cas le meilleur traitement.

L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ emballage	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules 250 mg, 500 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline)	Acide stéarique, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal et talc. L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6, rouge D&C n° 28 et rouge FD&C n° 40. L'encre comestible contient les ingrédients non médicinaux suivants : gomme laque, laque d'aluminium bleue FD&C n° 1, laque d'aluminium bleue FD&C n° 2, laque d'aluminium jaune D&C n° 10, laque d'aluminium rouge FD&C n° 40, oxyde de fer noir et propylèneglycol.
Orale	Poudre pour suspension orale 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline)	Arôme artificiel de banane (suspension à 250 mg/5 mL seulement), arôme artificiel de fraise (suspension à 125 mg/5 mL seulement), benzoate de sodium, citrate de sodium, gomme de guar, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 % (suspension à 250 mg/5 mL seulement) et saccharose. Teneur en sucre/5 mL : 0,12 g dans la suspension à 125 mg, ce qui équivaut à 0,47 cal.; 0,23 g dans la suspension à 250 mg, ce qui équivaut à 0,92 cal.

APO-AMOXICILLIN en capsules

APO-AMOXICILLIN en capsules à 250 mg : capsule de gélatine dure composée d'un corps opaque doré, d'une coiffe opaque écarlate et d'une poudre légèrement tassée portant l'inscription « APO 250 ». Chaque capsule contient du trihydrate d'amoxicilline équivalant à une dose de 250 mg d'amoxicilline. Offert en bouteilles de 1 000 capsules.

APO-AMOXICILLIN en capsules à 500 mg : capsule de gélatine dure composée d'un corps opaque doré, d'une coiffe opaque écarlate et d'une poudre légèrement tassée portant l'inscription « APO 500 ». Chaque capsule contient du trihydrate d'amoxicilline équivalant à une dose de 500 mg d'amoxicilline. Offert en bouteilles de 100 ou 500 capsules

APO-AMOXICILLIN satisfait aux critères du test n° 2 de dissolution USP.

APO-AMOXICILLIN en suspension orale (régulière)

APO-AMOXICILLIN en suspension orale à 125 mg/5 mL : poudre granuleuse blanche avec odeur de fraise qui forme une suspension blanc cassé lorsqu'elle est reconstituée.

APO-AMOXICILLIN en suspension orale à 250 mg/5 mL : poudre jaune granuleuse avec odeur de banane qui forme une suspension jaune lorsqu'elle est reconstituée.

Après reconstitution, chaque millilitre de suspension (aromatisé à la fraise ou à la banane) contient du trihydrate d'amoxicilline équivalant à 25 ou à 50 mg d'amoxicilline, respectivement. La suspension reconstituée est stable pendant 7 jours à la température ambiante et pendant 14 jours si on la conserve au réfrigérateur. Offert en bouteilles de 75, 100 et 150 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)

Cardiovasculaire

Le syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde, peut se manifester par des douleurs thoraciques associées à une réaction allergique à l'amoxicilline.

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile* : Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi d'un bon nombre d'agents antibactériens, dont l'amoxicilline (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après avoir reçu un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD peuvent être une cause de morbidité et de mortalité significatives. Les MACD peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas graves peuvent commander une intervention chirurgicale.

Hématologique

Des cas d'augmentation anormale du temps de Quick (hausse du rapport international normalisé [RIN]) ont été signalés chez des patients sous anticoagulants oraux ayant reçu de l'amoxicilline. On doit donc assurer une surveillance appropriée des patients qui prennent de l'amoxicilline en concomitance avec des anticoagulants oraux, en particulier au moment où le traitement concomitant est amorcé ou interrompu. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de l'anticoagulant oral pour maintenir l'effet anticoagulant au niveau désiré.

Une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique doit être effectuée pendant un traitement prolongé par APO-AMOXICILLIN.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Une évaluation périodique de la fonction hépatique doit être effectuée pendant un traitement prolongé par APO-AMOXICILLIN.

Immunitaire

Hypersensibilité : L'APO-AMOXICILLIN est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux pénicillines ou des céphalosporines (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactoïdes) graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients ayant reçu des pénicillines. (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#)). Bien que l'anaphylaxie soit plus fréquente avec l'administration parentérale de pénicillines, des cas ont été observés à la suite de l'administration par voie orale. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes qui ont des antécédents de sensibilité à divers allergènes. On dispose de rapports bien documentés sur des sujets ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la pénicilline et qui ont subi des réactions graves d'hypersensibilité à la suite de la prise de céphalosporines. Avant d'entreprendre l'administration d'une pénicilline, on doit vérifier soigneusement si le sujet a déjà subi des réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines et à d'autres allergènes. En cas de réaction allergique, il faut interrompre l'administration d'APO-AMOXICILLIN (amoxicilline) et amorcer un traitement approprié.

Les réactions anaphylactoïdes graves nécessitent un traitement d'urgence en administrant de l'épinéphrine. Au besoin, il faut également administrer de l'oxygène et des stéroïdes par voie intraveineuse, et dégager les voies respiratoires, voire intuber le patient.

Les réactions d'hypersensibilité sont plus probables chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux bêta-lactamines.

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut réaliser une évaluation périodique des fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques pendant un traitement prolongé par APO-AMOXICILLIN.

Rénal

L'amoxicilline étant excrétée principalement par les reins, la posologie doit être réduite

proportionnellement au degré de l'atteinte chez les insuffisants rénaux. Une évaluation périodique des fonctions rénales doit être effectuée pendant un traitement prolongé par APO-AMOXICILLIN.

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament : Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par l'APO-AMOXICILLIN en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes au médicament.

En cas de surinfection mycosique ou bactérienne (généralement dues à *Aerobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), il faut interrompre le traitement par l'APO-AMOXICILLIN et prendre les mesures appropriées.

Peau

Réactions cutanées graves : Des réactions cutanées graves, comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalées en association avec un traitement par des bêta-lactamines. En cas de réaction cutanée grave soupçonnée, interrompre le traitement par l'APO-AMOXICILLIN. Administrer un traitement approprié et prendre les mesures nécessaires.

L'apparition d'une éruption morbilliforme consécutive à l'emploi d'ampicilline chez les patients souffrant de mononucléose infectieuse est bien documentée et des cas ont également été observés chez des patients ayant reçu de l'amoxicilline.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité du trihydrate d'amoxicilline dans le traitement des infections durant la grossesse n'a pas été établie. Si l'administration d'APO-AMOXICILLIN s'avère nécessaire chez la femme enceinte, il faut en évaluer les avantages potentiels par rapport aux risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si l'APO-AMOXICILLIN est excrété dans le lait maternel. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Une augmentation modérée de la transaminase glutamique oxaloacétique (SGOT) sérique a été notée, en particulier chez les nourrissons, mais la signification de cette constatation n'est pas connue.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Utilisation chez les personnes âgées : Il n'existe aucune précaution particulière connue relative à l'utilisation de l'amoxicilline chez les personnes âgées.

L'amoxicilline est connue pour être excrétée en grande partie par les reins, et le risque de réactions toxiques à APO-AMOXICILLIN peut être plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, des précautions doivent être prises lors du choix de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Comme avec les autres pénicillines, des réactions indésirables attribuables à des phénomènes de sensibilité peuvent survenir. Ces réactions se produisent le plus souvent chez des sujets qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines ou aux céphalosporines, et chez ceux qui ont des antécédents d'allergies, d'asthme, de rhume des foins et d'urticaire.

Les effets indésirables ci-après ont été signalés avec l'utilisation du trihydrate d'amoxicilline.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Des cas d'anémie, de thrombopénie, de purpura thrombopénique, d'éosinophilie, de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été signalés chez des patients sous pénicillinothérapie. Ces manifestations sont habituellement réversibles à l'arrêt de l'administration du traitement et sont considérées comme des réactions d'hypersensibilité. Des cas d'anémie, y compris d'anémie hémolytique, ont également été documentés.

Troubles gastro-intestinaux : Nausées, vomissements et diarrhée, colite hémorragique et pseudomembraneuse. Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi d'un bon nombre d'antibiotiques, y compris l'amoxicilline. Des cas de glossite, de glossophytie, de stomatite, de candidose cutanéomuqueuse, de coloration (brune, jaune ou grise) des dents ont été signalés. La plupart ont été observés chez des enfants. Dans la plupart des cas, le brossage et le nettoyage des dents ont eu raison de la coloration, qui a soit diminué ou disparu.

Foie et voies biliaires : Des dysfonctionnements hépatiques comprenant l'ictère cholestatique, la cholestase hépatique et l'hépatite cytolytique aiguë, ont été rapportés.

Troubles du système immunitaire : De nombreux cas d'éruptions cutanées ont été signalés. Quelques cas, peu fréquents, de réactions évoquant une maladie sérique ont été signalés, dont des cas d'urticaire, d'érythème, d'érythème polymorphe, d'œdème de Quincke et de prurit. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de dermatite bulleuse, de dermatite exfoliative, de pustulose exanthématique aiguë généralisée et de vasculite d'hypersensibilité ont été signalés.

L'**anaphylaxie** est la réaction la plus grave qui soit survenue; les cas observés ont

généralement été associés à l'administration parentérale du médicament.

REMARQUE : L'urticaire, les autres types d'éruptions cutanées et les réactions évoquant la maladie sérique peuvent être maîtrisés par l'emploi d'antihistaminiques et, au besoin, par une corticothérapie administrée par voie générale. De telles réactions commandent l'arrêt du traitement, sauf si, de l'avis du médecin, la maladie traitée menace le pronostic vital et que seul l'APO-AMOXICILLIN (amoxicilline) peut permettre de lutter contre elle. Les réactions anaphylactiques graves nécessitent l'administration immédiate d'épinéphrine, d'oxygène et de stéroïdes intraveineux.

Investigations : Une augmentation modérée de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) a été observée, en particulier chez les nourrissons, mais la portée de ce phénomène n'est pas connue. Une augmentation transitoire des concentrations sériques de la phosphatase alcaline et de la lactico-déshydrogénase a également été observée, mais ces concentrations sont redevenues normales après l'arrêt du traitement par l'amoxicilline.

Une hausse de la créatinine ou de l'urée sanguine peut également survenir.

Troubles du système nerveux : Comme c'est le cas avec les autres pénicillines, la toxicité aiguë ou chronique ne constitue pas un problème clinique. Bien que les pénicillines ne traversent généralement la barrière hémato-encéphalique qu'à un degré minime, les réactions toxiques mentionnées ci-dessus peuvent se produire si des doses massives (plusieurs grammes par jour) sont administrées à des personnes âgées, à des patients qui souffrent de méningite ou d'insuffisance rénale. L'administration de doses extrêmement élevées peut cependant produire des convulsions. Lorsque la concentration d'une pénicilline est très élevée dans le liquide céphalorachidien, des symptômes neurotoxiques comme une myoclonie, des convulsions et une dépression de la conscience peuvent apparaître. Le cas échéant, il faut interrompre l'administration du médicament ou en réduire la dose, sans quoi le syndrome peut évoluer jusqu'au coma et au décès. Des cas d'étourdissements, d'hyperkinésie et d'hyperactivité ont également été signalés.

Troubles psychiatriques : Des cas d'agitation, d'anxiété, d'insomnie, de confusion et de modifications du comportement ont été signalés.

Troubles rénaux et urinaires : Cristallurie. La néphrite interstitielle (oligurie, protéinurie, hématurie, cylindres hyalins, pyurie) et la néphropathie sont peu fréquentes, et habituellement associées à l'administration de fortes doses par voie parentérale. Cependant, ces réactions ont été observées avec toutes les pénicillines. De telles réactions surviennent en réponse à une hypersensibilité et sont généralement accompagnées de fièvre, d'éruptions cutanées et d'éosinophilie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruptions érythémateuses et maculopapuleuses.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles neurologiques : L'amoxicilline peut entraîner des cas de méningite aseptique de fréquence inconnue.

Autres troubles du système immunitaire : Syndrome de Kounis.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Méthotrexate	T	Les pénicillines entrent en compétition avec le méthotrexate pour la sécrétion tubulaire rénale, ce qui entraîne une diminution de la clairance du méthotrexate. L'administration concomitante peut entraîner une hausse des concentrations sériques de méthotrexate.	Risque accru de toxicité du méthotrexate.
Contraceptifs oraux	T	APO-AMOXICILLIN peut perturber la flore intestinale, entraînant ainsi une diminution de la réabsorption.	Efficacité réduite des contraceptifs oraux combinés œstrogène/progestérone.
Probénécide	T	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 dans le sang.	

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Tétracyclines	T	L'action bactériostatique des tétracyclines peut inhiber l'activité bactéricide des pénicillines.	
Warfarine	T	Une prolongation anormale du temps de Quick (augmentation du rapport international normalisé [RIN]) 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 peut être nécessaire d'ajuster la dose de l'anticoagulant oral pour maintenir l'effet anticoagulant au niveau désiré.

Légende : T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'amoxicilline est stable en présence d'acide gastrique. APO-AMOXICILLIN est rapidement et bien absorbé après administration orale à des sujets à jeun. Dans une étude, les taux sériques maximaux d'antibiotiques ont été réduits de 50 % chez les sujets recevant de l'amoxicilline immédiatement après un repas standard. La réduction de la dose-volume d'eau administrée avec l'amoxicilline de 250 à 25 ml chez les sujets à jeun a également entraîné une réduction significative des taux sériques d'amoxicilline. Cela peut être dû à la faible solubilité dans l'eau du trihydrate d'amoxicilline (1 g dans 370 ml d'eau). De plus, l'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration a également réduit l'excrétion urinaire.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre l'APO-AMOXICILLIN et des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

APO-AMOXICILLIN peut:

- provoquer des réactions faussement positives lors du test de la présence de glucose dans l'urine.
- fausser les résultats du dosage de l'œstriol chez les femmes enceintes.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'amoxicilline exerce son action bactéricide en perturbant la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries.

10.2 Pharmacodynamie

Aucun renseignement n'est disponible.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Les concentrations sériques moyennes d'amoxicilline suivantes ont été observées après l'administration d'APO-AMOXICILLIN en capsules à 250 mg chez 12 volontaires sains adultes :

Temps (h)	0,5	1,0	1,5	2	3	4	5	7
Concentrations sériques moyennes (mcg/mL)	0,81	2,96	3,17	3,10	2,22	1,12	0,50	0,11

Les concentrations sériques sanguines maximales étaient en moyenne de 3,8 mcg/mL (plage de 2,35 à 6,38) et le T_{max} était de 1,5 heure. La demi-vie biologique moyenne ($t_{1/2}$) s'est révélée être de 55,8 minutes avec une constante de vitesse d'élimination moyenne K_{el} de 0,7456 heure⁻¹.

Douze volontaires en bonne santé ont pris part à une étude de biodisponibilité sur les granules de trihydrate d'amoxicilline pour suspension. Chacun des sujets a reçu une dose unique de 5 mL (250 mg) de granules de trihydrate d'amoxicilline pour suspension.

Les concentrations sériques moyennes d'amoxicilline suivantes ont été observées :

Temps (h)	0,5	1,0	1,5	2	3	4	5	7
Concentrations sériques moyennes (mcg/mL)	3,26	4,19	3,40	2,55	1,65	0,98	0,43	0,10

Les concentrations plasmatiques maximales se situaient entre 2,65 et 5,75 mcg/mL, la C_{max} moyenne s'élevant à $4,24 \pm 0,74$ mcg/mL. Les concentrations maximales ont été observées au bout de 0,5 à 1,5 heure, et le T_{max} moyen a été évalué à $1,00 \pm 0,21$ heure.

L'aire sous la courbe (ASC) calculée pour un intervalle de 0 à 7 heures s'est établie entre 8,475 et 12,865 mcg•h/mL, pour une moyenne de $10,713 \pm 1,443$ mcg•h/mL. La demi-vie biologique moyenne observée avec les granules de trihydrate d'amoxicilline pour suspension était de 26,4 minutes, avec une constante de vitesse d'élimination moyenne

(K_{él}) de 1,57 heure⁻¹.

Voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)

Distribution

Les concentrations sériques maximales sont atteintes entre 1 et 2 heures après l'administration du médicament. L'amoxicilline se distribue d'emblée dans la plupart des tissus et liquides de l'organisme, à l'exception du cerveau et du liquide céphalorachidien. L'amoxicilline ne se lie pas abondamment aux protéines sériques. En effet, contrairement à celui de la pénicilline G, qui est 59 %, le taux de liaison de l'amoxicilline aux protéines sériques n'atteint qu'environ 17 % à 18 %.

Élimination

L'amoxicilline est excrétée en grande partie telle quelle dans l'urine, 10 % à 25 % de la dose administrée étant toutefois éliminée sous forme d'acide pénicilloïque. L'excrétion de l'amoxicilline peut être retardée par l'administration concomitante de probénécide.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance rénale** : L'administration de 500 mg d'amoxicilline à des sujets à jeun en bonne santé a entraîné des concentrations sériques maximales de 10,8 mcg/mL et de 6,75 mcg/mL. Cependant, des études additionnelles menées chez des volontaires sains présentant une fonction rénale normale et ayant reçu des doses de 500 mg indiquent que les concentrations sériques maximales peuvent s'étendre de 5,0 à 10,8 mcg/mL. Les valeurs de demi-vie sérique publiées dans la documentation médicale vont de 1 à 1,3 heure. Environ 60 % à 80 % de la dose orale d'amoxicilline sont excrétés 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Capsule : Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Poudre : Entreposage : Entre 15 °C et 30 °C (température ambiante), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Suspension reconstituée : Conserver la suspension reconstituée pendant 7 jours à la température ambiante (15 °C à 30 °C) ou 14 jours au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), à l'abri de la lumière. Garder la bouteille fermée hermétiquement.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

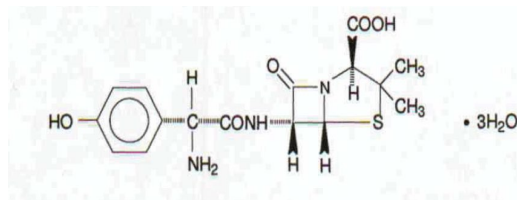
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : trihydrate d'amoxicilline
Nom chimique : acide 6-[D-(-)-alpha-amino-4-hydroxyphénylacétamido]-pénicillanique trihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ et 419,5 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le trihydrate d'amoxicilline est une poudre blanche ou blanc cassé fortement hygroscopique, relativement insoluble dans l'eau et facilement soluble dans une solution tampon de phosphate (pH de 8,0).

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

D'après les études *in vitro*, les bactéries Gram positif suivantes sont sensibles à l'amoxicilline : streptocoques bêta-hémolytiques, *Streptococcus pneumoniae*, *D. pneumoniae*, staphylocoques non producteurs de pénicillinase et *Streptococcus faecalis*. L'amoxicilline est active *in vitro* contre plusieurs souches de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Proteus mirabilis*. Étant donné que l'amoxicilline ne résiste pas à l'action de la pénicillinase, elle n'est pas active contre les bactéries qui en produisent, en particulier contre les staphylocoques résistants.

L'amoxicilline n'est active contre aucune souche de *Pseudomonas aeruginosa*. Elle n'est pas active non plus contre les espèces de *Proteus* indole positif, *Serratia marcescens* et les espèces de *Klebsiella* et d'*Enterobacter*.

Épreuves de sensibilité par la méthode des disques : La sensibilité d'un microorganisme à un antibiotique donné peut être estimée par une méthode quantitative reposant sur la mesure du

diamètre d'une zone d'inhibition. Une procédure employant des disques imprégnés d'un antibiotique particulier a été décrite pour les antibiotiques de la classe de l'ampicilline. L'interprétation des résultats établit une corrélation entre le diamètre de la zone d'inhibition et la CMI pour l'amoxicilline. Avec cette procédure, le microorganisme est considéré comme « sensible » si la zone d'inhibition sur un disque de 10 µg est de 29 mm ou plus, ce qui signifie que l'agent infectieux répondra probablement au traitement. Dans le cas où la zone est de 20 mm ou moins, le microorganisme est classé comme « résistant », ce qui indique que la réponse au traitement est peu probable. Une zone d'inhibition comprise entre 21 et 28 mm indique que la sensibilité du microorganisme est « intermédiaire », ce qui signifie qu'il pourrait y avoir réponse au traitement si de fortes doses sont utilisées ou si l'infection est confinée dans certains tissus ou liquides (p. ex. l'urine) où l'antibiotique atteint des concentrations élevées.

L'activité *in vitro* de l'amoxicilline contre certains microorganismes choisis a été rapportée par Sutherland *et ses collaborateurs* ainsi que par Sabto *et ses collaborateurs*. Ces données sont présentées dans les tableaux suivants.

Tableau 3 – Activité *in vitro* de l'amoxicilline contre certains coques Gram positif et contre *H. influenzae* et *N. gonorrhoeae*

Organisme	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)									
	Nombre de souches	0,005	0,01	0,02	0,03	0,05	0,12	0,25	0,5	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	29					3	20	6		
<i>Streptocoques bêta-hémolytiques</i>	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 4 – Activité *in vitro* de l'amoxicilline contre certains bacilles Gram négatif

Organisme	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)								
	<u>Nombre de souches</u>	<u>≤ 1,25</u>	<u>2,5</u>	<u>5,0</u>	<u>12,5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>> 100</u>
<i>Proteus mirabilis</i>	90	38	28	11					13
<i>Shigella sonnei</i>	26		4	11	4		1	1	5
<i>Espèces du genre Salmonella</i>	20	10	8						2
<i>Klebsiella-Enterobacter</i>	29		1				1	2	25
<i>Serratia marcescens</i>	18			1		1	3	6	7
<i>E. coli</i>	206	5	13	115	46	2	1	1	23

Sauf dans le cas de cinq souches de *Streptococcus pneumoniae*, la concentration minimale inhibitrice d'amoxicilline contre tous les microorganismes a été mesurée par dilution en série dans de la gélose. La concentration minimale inhibitrice d'amoxicilline contre les cinq souches de *Streptococcus pneumoniae* a été estimée par la méthode de fermentation en tubes multiples dans le milieu de Levinthal.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Les valeurs de DL₅₀ suivantes, exprimées en mg/kg de poids corporel, ont été rapportées pour l'amoxicilline.

Espèce	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 :

Dans une étude, des rats mâles et des rats femelles ont reçu des doses orales quotidiennes d'amoxicilline de 500 mg/kg pendant 21 jours. Exception faite d'un taux d'urée sanguine nettement plus élevé ($p < 0,01$) chez les femelles du groupe test que chez le groupe témoin, aucun effet toxique sur les organes, les tissus ou les liquides de l'organisme n'a été observé, et aucun effet indésirable sur la consommation de nourriture, le gain pondéral ou l'efficacité de l'utilisation de la nourriture n'a été constaté.

L'examen histopathologique des tissus a révélé une stéatose hépatique minime des femelles traitées. Cette observation n'a toutefois pas été considérée comme un effet toxique, mais plutôt comme le résultat possible d'une altération de la flore intestinale.

Chiens :

Une dose orale quotidienne de 250 mg/kg d'amoxicilline a été administrée pendant 14 jours à un chien et à une chienne. Ni l'un ni l'autre ne sont décédés durant la période d'observation, et aucune variation du poids ni effet sur la consommation de nourriture n'ont été observés. La valeur des paramètres de laboratoire était dans les limites de la normale. L'examen post-mortem n'a révélé aucune anomalie macroscopique ou microscopique et le poids des organes était dans les limites de la normale.

Toxicité chronique

Rats :

Dans une étude, des rats et des rates ont reçu pendant 26 semaines des doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2 000 mg/kg/jour à raison de 6 jours par semaine. Aucune perturbation apparente du poids absolu des organes des animaux traités, mâles comme femelles, n'a été observée, ni signe histologique de réponse au traitement.

Dans une autre étude, trois groupes de rats Sprague-Dawley ont reçu des doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2 000 mg/kg pendant une période test de 13 à 15 semaines. Aucune altération macroscopique ou histologique considérée comme liée à l'administration de l'amoxicilline n'a été observée chez les rats traités. Le gain pondéral de certains des animaux ayant reçu la dose faible ou intermédiaire était plus faible (chez les mâles) ou légèrement plus élevé (chez les femelles) que celui des animaux témoins.

Chiens :

Un compte rendu fait état de l'administration de doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2 000 mg/kg/jour pendant 6 mois à des chiens et des chiennes. Initialement, les groupes d'animaux étaient composés de 6 mâles et de 6 femelles, mais après trois mois de traitement, chaque groupe a été amputé de trois animaux.

Au cours des six premières semaines de traitement, des accès occasionnels de vomissements survenant entre 1 et 4 heures après l'administration du médicament ont été signalés chez les chiens recevant la dose de 2 000 mg/kg/jour, et 4 accès ont été observés chez les animaux du groupe à dose intermédiaire (500 mg/kg/jour). De très rares cas de selles grises ont été observés, mais uniquement chez les chiens sous dose intermédiaire ou élevée. En fait, cette

manifestation a été observée 7 fois chez les chiens du groupe recevant la plus forte dose (2 000 mg/kg/jour) et 3 fois chez ceux du groupe recevant la dose intermédiaire (500 mg/kg/jour).

On rapporte que le gain pondéral des mâles traités ne présentait pas de différence significative par rapport à celui des animaux témoins, mais que chez les femelles traitées, la prise de poids était nettement plus lente que chez les animaux témoins. Ce facteur serait attribuable à un gain pondéral excessif chez les animaux témoins. La consommation d'eau et d'aliments n'a pas été modifiée. Aucune anomalie oculaire attribuable à l'amoxicilline n'a été observée.

Dans une deuxième étude, deux groupes de beagles ont reçu des doses orales d'amoxicilline de 500 mg/kg et de 200 mg/kg pendant 13 semaines. Aucune altération macroscopique ou histologique considérée comme liée à l'administration de l'amoxicilline n'a été observée chez les chiens traités.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Effets du traitement sur la fécondité et la performance de reproduction

Rats :

Une étude rapporte l'administration de doses quotidiennes orales d'amoxicilline de 200 mg/kg et de 500 mg/kg. Les rats mâles, d'au moins 40 jours, ont reçu le produit pendant 63 jours et les femelles, arrivées à maturité sexuelle, pendant 14 jours avant l'accouplement. L'administration de l'antibiotique s'est ensuite poursuivie pendant toute la durée de l'étude. Le traitement n'a pas affecté la durée de la gestation, quelle qu'ait été la dose administrée. On a cependant constaté, lors du premier et du deuxième accouplements, que le taux de gestation était plus faible chez les femelles du groupe sous 500 mg/kg que chez celles du groupe témoin. Par contre, dans le cas des femelles du groupe sous 200 mg/kg, les taux étaient comparables lors des deux accouplements. La séquence chronologique de l'accouplement était comparable dans tous les groupes; le nombre total d'animaux présentant des signes d'accouplement était légèrement plus faible dans le groupe sous 500 mg/kg que dans le groupe témoin lors des deux accouplements. Le nombre de pertes avant et après implantation était comparable dans tous les groupes, durant la première comme au cours de la seconde gestation.

Dans le cas des rats ayant eu la possibilité d'élever leurs petits, la taille et le poids de la portée, de même que le poids moyen et le taux de mortalité des petits étaient comparables dans le groupe sous 500 mg/kg et dans le groupe témoin, cela au moment de la naissance ainsi qu'aux 4^e et 21^e jours du post-partum. De façon similaire, le poids moyen et le taux de mortalité des petits du groupe sous 200 mg/kg n'ont pas été affectés par le traitement par l'amoxicilline. Toutefois, entre la naissance et la fin de la lactation, la taille et le poids de la portée étaient inférieurs à ceux observés dans le groupe témoin. Ces différences ont été considérées comme n'ayant aucun lien avec le traitement. Aucun raton anormal n'a été observé.

Effets sur la gestation

Souris :

On a rapporté que l'administration de doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2 000 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de la gestation n'a entraîné aucun signe évident de réaction au traitement ni décès chez les animaux parents. La variation de poids des mères durant la gestation était comparable dans tous les groupes, tout comme le taux de gestation.

Le nombre de pertes fœtales a été considérablement plus élevé dans tous les groupes de traitement que chez les témoins, mais comme le taux d'implantation a également eu tendance à être plus élevé dans les groupes sous 500 et 2 000 mg/kg, la taille des portées de ces groupes n'a été que légèrement inférieure à celle observée dans le groupe témoin, et, en l'occurrence, la différence n'était pas significative. La taille des portées et les taux d'implantation ont également eu tendance à se situer à la limite supérieure des valeurs de laboratoire ou au-dessus, des facteurs qui ont fait en sorte qu'il n'a pas été possible de déterminer avec certitude l'importance biologique de l'augmentation des pertes fœtales. On a noté que le poids moyen des petits était comparable dans tous les groupes. Il a été considéré que le traitement n'a pas eu d'incidence sur la distribution des variantes squelettiques, quelle que soit la dose administrée. Un nombre significativement plus élevé de petits présentant des côtes cervicales a été observé chez la progéniture du groupe sous 200 mg/kg. La côte cervicale et la 14^e côte sont des prolongations du processus transverse des vertèbres cervicale ou lombaire. La fréquence de côtes surnuméraires dépend de la souche animale concernée. Les côtes cervicales ne sont pas des anomalies et n'ont aucune portée pathologique.

Dans cette expérience, le taux de côtes cervicales a été de 12 % dans le groupe témoin et de 16 % dans les trois groupes de traitement considérés ensemble. Cependant, si l'on tient compte des groupes individuels, alors le taux de côtes cervicales était de 24 % dans le groupe ayant reçu la dose la plus faible (200 mg/kg), ce qui, sur le plan statistique, est significativement plus élevé que la valeur obtenue dans le groupe témoin. Cette observation n'a pas été considérée comme liée au traitement, car dans le groupe sous 500 mg/kg, la fréquence de côtes cervicales était nettement inférieure à celle observée dans le groupe témoin. Chez les petits du groupe ayant reçu la dose la plus élevée (2 000 mg/kg), la fréquence de côtes cervicales a atteint 17 %, ce qui se compare à la fréquence notée dans le groupe témoin. La fréquence des anomalies viscérales n'a pas été modifiée significativement par le traitement, quelle que soit la dose administrée.

Rats :

Des rates ont reçu des doses orales d'amoxicilline de 200 mg/kg, 500 mg/kg et 1 000 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation. L'amoxicilline n'a pas eu d'incidence sur la gestation ou le pourcentage de résorptions et n'a pas produit d'anomalies fœtales, par comparaison au groupe témoin non traité.

Effets sur le développement périnatal et postnatal des ratons

Des doses d'amoxicilline de 200 et de 500 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale à des rates, du 15^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour du post-partum en passant par la lactation. Ce traitement, à l'une ou l'autre dose, n'a eu aucune incidence sur le gain pondéral des mères, le taux de gestation ou la durée de la gestation. Il y avait une tendance significative et proportionnelle à la dose, vers des portées plus petites et de plus petits poids à la naissance. Ce phénomène a persisté pendant toute la période s'étendant de la lactation au sevrage, malgré le fait que le taux de mortalité des petits a été plus faible chez la progéniture des rates traitées que chez celle des rates témoins, et que le poids moyen des premiers a été plus élevé que celui des seconds. Aucun raton anormal n'a été observé.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. NOVAMOXIN Capsules, 250 mg et 500 mg, Comprimés à Croquer 250 mg, Pour Orale Suspension 250 mg par 5 ml et à Teneur Réduite en Sucre Pour Suspension Orale, 250 mg par 5 ml, numéro de contrôle de la présentation : 268379, monographie de produit, Teva Canada Limitée. (16 mai 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-AMOXICILLIN

Amoxicilline en capsules

Poudre d'amoxicilline pour suspension orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre l'**APO-AMOXICILLIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-AMOXICILLIN**.

Mises en garde et précautions importantes

- Certaines personnes prenant des antibiotiques à base de pénicilline comme l'APO-AMOXICILLINE (amoxicilline) ont eu des réactions allergiques graves, y compris la mort. Si vous avez eu une réaction allergique aux pénicillines, aux céphalosporines et à d'autres allergènes, informez votre professionnel de la santé avant de commencer le traitement par l'APO-AMOXICILLINE.

Pourquoi l'APO-AMOXICILLIN est-il utilisé?

APO-AMOXICILLIN est utilisé dans le traitement de certaines infections bactériennes. Il est aussi utilisé pour prévenir les infections :

- De la bouche, du nez, des amygdales et de la gorge;
- Du cœur;
- Dans une situation d'urgence.

Comment l'APO-AMOXICILLIN agit-il?

APO-AMOXICILLIN interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Il aide à :

- Interrompre la croissance des bactéries;
- Éliminer les bactéries;
- Réduire l'infection.

Certaines infections sont causées par des virus, comme celui du rhume ordinaire. APO-AMOXICILLIN ne tue **pas** les virus.

Quels sont les ingrédients dans APO-AMOXICILLIN?

Ingrédients médicinaux : amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline)

Ingrédients non médicinaux :

Capsules de 250 mg et de 500 mg : En plus de l'amoxicilline, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal et talc.

L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6, rouge D&C n° 28 et rouge FD&C n° 40.

L'encre comestible contient les ingrédients non médicinaux suivants : gomme laque, laque d'aluminium bleue FD&C n° 1, laque d'aluminium bleue FD&C n° 2, laque d'aluminium jaune D&C n° 10, laque d'aluminium rouge FD&C n° 40, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

Suspension orale à 125 mg/5 mL et à 250 mg/5 mL : La suspension contient les ingrédients non médicinaux suivants : arôme artificiel de banane (suspension à 250 mg/5 mL seulement), arôme artificiel de fraise (suspension à 125 mg/5 mL seulement), benzoate de sodium, citrate de sodium, gomme de guar, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 % (suspension à 250 mg/5 mL seulement) et saccharose. Teneur en sucre/5 mL : 0,12 g dans la suspension à 125 mg, ce qui équivaut à 0,47 cal.; 0,23 g dans la suspension à 250 mg, ce qui équivaut à 0,92 cal.

Consultez votre professionnel de la santé pour savoir si l'un de ces ingrédients est susceptible de vous causer un problème si vous suivez un régime particulier ou si vous êtes allergique à une substance quelconque.

APO-AMOXICILLIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

APO-AMOXICILLIN en capsules : Capsules à 250 mg et à 500 mg

APO-AMOXICILLIN en suspension orale (régulière) : Suspension orale à 125 mg/5 mL et à 250 mg/5 mL.

Ne prenez pas l'APO-AMOXICILLIN si :

- Vous avez des allergies à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir [Quels sont les ingrédients dans l'APO-AMOXICILLIN?](#));
- Vous avez des allergies à des éléments du contenant;
- Vous êtes allergique aux pénicillines, aux céphalosporines ou à un autre antibiotique similaire comme l'amoxicilline, l'ampicilline, la céfalexine ou tout autre;
- Vous avez une mononucléose infectieuse (soupçonnée ou confirmée).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-AMOXICILLIN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, céphalosporines et aux bêta-lactamines (ampicilline, pipéracilline, etc.). Voir [Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-AMOXICILLIN?](#);
- prenez des anticoagulants (comme la warfarine);
- avez des antécédents de diarrhée légère ou de colite influencée par l'emploi d'antibiotiques;
- avez des problèmes rénaux;
- êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- allaitez ou avez l'intention de le faire. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment nourrir votre enfant durant votre traitement par APO-AMOXICILLIN.

Autres mises en garde à connaître :

- Si vous avez une diarrhée sévère (selles très molles ou liquides), parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé. Faites-le même si cela se produit plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par APO-AMOXICILLINE. La diarrhée peut signifier que vous avez une maladie grave affectant votre intestin (colite). Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux urgents. N'essayez pas de traiter les selles molles sans consulter au préalable votre médecin.
- L'utilisation d'APO-AMOXICILLIN en trop grande quantité ou de la mauvaise façon peut causer :
 - une plus grande quantité de bactéries qui peuvent se développer;
 - la présence de bactéries résistantes;
 - une utilisation non efficace de l'antibiotique dans l'avenir (résistance).
- **Tests de laboratoire :** Votre professionnel de la santé effectuera régulièrement des numérations globulaires et des tests de la fonction hépatique et rénale lorsque vous prendrez APO-AMOXICILLIN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-AMOXICILLIN :

- un agent anticancéreux (comme le méthotrexate);
- un médicament contre les brûlures d'estomac ou la goutte (comme le probénécide, la cimétidine);
- un anticoagulant (comme la warfarine) utilisé pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins (cela pourrait vous prédisposer à des troubles de saignement);
- un contraceptif oral (il pourrait réduire l'efficacité du contraceptif oral);
- un antibactérien (comme les tétracyclines) pourrait réduire l'efficacité d'APO-AMOXICILLIN.

Si vous devez subir des analyses de sang ou d'urine, informez votre professionnel de la santé que vous prenez APO-AMOXICILLIN. Cela peut affecter les résultats du test de glucose dans l'urine et le dosage de l'estriol chez les femmes enceintes.

Comment prendre APO-AMOXICILLIN :

- Ce médicament se prend par la bouche, selon les directives de votre professionnel de la santé.
- Prenez l'APO-AMOXICILLIN entre les repas avec un verre d'eau.
- Si votre état ne s'améliore pas, faites-le savoir à votre professionnel de la santé.

Les agents antibactériens comme l'APO-AMOXICILLIN traitent seulement les infections bactériennes. 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 l'APO-AMOXICILLIN en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation inadéquate ou excessive d'APO-AMOXICILLIN pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries qu'APO-AMOXICILLIN n'arrivera pas à tuer. Cela signifie qu'APO-AMOXICILLIN pourrait ne plus être efficace pour vous plus tard.

Ne partagez pas votre médicament.

Interrogez votre pharmacien au sujet des autres produits que vous prenez. Certains médicaments affecteront la façon dont votre organisme absorbera APO-AMOXICILLIN.

Dose habituelle :

Adultes :

Pour le traitement des infections : 250 mg à 500 mg toutes les 8 heures ou une dose unique de 3 g.

Pour la prévention des infections : 3 g en une seule fois avant l'intervention, suivis de 1,5 g toutes les 6 heures.

Enfants :

Votre professionnel de la santé établira la dose d'APO-AMOXICILLIN que vous devez administrer à votre enfant en fonction de son poids et de la gravité de l'infection. La dose pour les enfants ne doit pas dépasser la dose recommandée pour les adultes. Pour les enfants de plus de 20 kg, il faut utiliser la dose pour adultes.

En ce qui concerne la suspension orale, nous vous recommandons de l'administrer à l'aide de la seringue fournie par le pharmacien pour assurer l'exactitude de la dose.

Surdosage :

Les symptômes de surdose peuvent comprendre un étourdissement grave.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-AMOXICILLIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences

d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, sauf si l'heure de la prochaine dose approche. Si c'est le cas, laissez tomber la dose oubliée et poursuivez votre traitement selon l'horaire habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez omise.

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

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

Les effets secondaires peuvent inclure:

- nausées (envie de vomir) ou vomissements
- diarrhée (selles molles ou liquides)
- selles sanglantes
- langue noire « poilue » (glossite)
- douleur dans la bouche ou la langue
- infections à levures (muguet) dans la bouche, ongles, la peau, vaginale, l'estomac ou des voies urinaires
- changement de couleur des dents chez les enfants (coloration brunâtre, jaunâtre ou grise)
- spasme musculaire
- vertiges (étourdissements)
- diminution de la capacité de percevoir et de réagir
- anxiété
- difficulté à s'endormir (insomnie)
- confusion ou changements de comportement
- démangeaison de la peau
- éruption cutanée ou autre effet sur la peau ou les yeux
- démangeaison
- urticaire
- cristaux dans l'urine

L'APO-AMOXICILLIN peut provoquer des résultats sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Anaphylaxie (réactions allergiques graves) : gonflement du nez, des yeux, de la gorge, difficulté à respirer, rhume des foins, cloques cutanées, éruption cutanée (urticaire), desquamation, évanouissement			✓
Œdème angioneurotique : Gonflement douloureux du visage, des yeux, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, des mains ou des pieds; éruption cutanée avec démangeaisons, rougeur de la peau, urticaire, douleurs à l'estomac, étourdissements et évanouissement			✓
Érythème polymorphe (réaction cutanée sévère) : éruption cutanée pouvant former des cloques et ressembler à des petites cibles (taches sombres centrales entourées d'une zone plus claire avec un anneau foncé tout autour du bord).			✓
Problèmes rénaux avec symptômes tels que l'urine trouble, le sang dans l'urine qui peut être associé à une éruption cutanée, de la fièvre, des douleurs articulaires ou une réduction du passage de l'eau (miction)			✓
Problèmes de foie avec des symptômes tels que nausées/vomissements			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
persistants, douleurs à l'estomac/abdominales, fatigue inhabituelle, jaunissement des yeux/de la peau, urine foncée			
RARE			
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG): éruption cutanée rouge et squameuse avec des boules sous la peau et des ampoules.			✓
Dermatose bulleuse exfoliative: éruption cutanée rouge généralisée avec de petites ampoules contenant du pus.			✓
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (réaction cutanée grave pouvant affecter plus d'un ou plusieurs organes): fièvre, éruption cutanée grave, ganglions lymphatiques enflés, sensation pseudo-grippal, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, moins d'urine			✓
Vascularite d'hypersensibilité (inflammation des vaisseaux sanguins): éruption cutanée, taches rouges, urticaire et ampoules sur la partie inférieure du corps.			✓
Effets indésirables cutanés graves (SCAR) (réactions cutanées sévères pouvant			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>également affecter d'autres organes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peau qui pèle, desquamation ou ampoules cutanées (avec ou sans pus) pouvant également affecter les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, boule sous la peau, douleurs cutanées, changements de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, violacée) • Gonflement et rougeur des yeux ou du visage • Sensation pseudo-grippal, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux • Essoufflement, douleur thoracique ou inconfort 			
<p>Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnée de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions</p>			✓
<p>Nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée sévère):</p>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
rougeur, cloques et/ou desquamation de grandes surfaces de la peau			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie (manque de globules rouges) : fatigue, maux de tête, peau pâle, battements cardiaques irréguliers, douleurs thoraciques, mains froides, étourdissements, crampes aux jambes.			✓
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une bactérie) : confusion, fièvre, nausées, fatigue, maux de tête soudains ou raideur de votre cou, sensibilité à la lumière, vomissements.			✓
Colite à Clostridium difficile (inflammation intestinale) : diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleurs abdominales ou sensibilité			✓
Convulsions (mouvements incontrôlés ou crises) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.			✓
Éosinophilie (augmentation du nombre de certains globules blancs): douleurs abdominales, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : peau pâle, faiblesse, fatigue, essoufflement, jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, fièvre			✓
Syndrome de Kounis (problèmes cardiaques causés par une réaction allergique) : symptômes d'anaphylaxie (voir ci-dessus), douleur thoracique, pression ou gêne thoracique, palpitations cardiaques, nausées ou vomissements, transpiration, essoufflement, fatigue, peau moite, sensation d'anxiété ou d'évanouissement, désorientation, maux d'estomac			✓
Leucopénie, neutropénie et agranulocytose (faibles taux de globules blancs): fièvre, frissons, maux de gorge, accélération du rythme cardiaque et de la respiration, autres signes d'infection			✓
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignements plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Capsules : Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Poudre : Entreposage : entre 15 °C et 30 °C (température ambiante), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Suspension reconstituée : Conserver la suspension reconstituée pendant 7 jours à la température ambiante (15 °C à 30 °C) ou 14 jours au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), à l'abri de la lumière. Garder la bouteille fermée hermétiquement.

Ne pas utiliser APO-AMOXICILLIN après la date de péremption. En règle générale, tous les produits périmés doivent être retournés à votre pharmacien.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-AMOXICILLIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 28 août 2023