

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>**PRO-AMOX-125**

<sup>Pr</sup>**PRO-AMOX-250**

AMOXICILLIN POUR SUSPENSION ORALE

Poudre pour suspension, 125 mg / 5 ml et 250 mg/5 ml amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée) après reconstitution, Voie orale

USP

Antibiotique

**PRO DOC LTÉE**

2925, boul. Industriel  
Laval, Québec  
H7L 3W9

Date d'autorisation initiale :  
24 Octobre 2019

Date de révision :  
23 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283608

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<u>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</u>	02/2024
<u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire</u>	02/2024
<u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées</u>	02/2024

### TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution .....	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1 Cas particuliers .....	11
7.1.1 Grossesse.....	11
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>14</b>
9.4 Interactions médicament-médicament.....	14
9.5 Interactions médicament-aliments.....	14
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	15
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	15
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>15</b>
10.1 Mode d'action .....	15
10.3 Pharmacocinétique.....	15

<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>16</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>18</b>
	14.2 Études comparatives de biodisponibilité .....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI.....</b>	<b>24</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>25</b>

## 1 INDICATIONS

PRO-AMOX (amoxicilline) peut être indiqué dans le traitement des infections causées par les souches sensibles des microorganismes à Gram négatif suivants : *H. influenzae*, *P. mirabilis* et *N. gonorrhoeae*, ainsi que des microorganismes à Gram positif suivants : 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.

PRO-AMOX peut être indiqué à titre d'agent prophylactique contre les infections à streptocoques du groupe Viridans avant une intervention chirurgicale ou instrumentale intéressant les dents, la cavité buccale ou les voies respiratoires supérieures.

Il peut également être indiqué pour la 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, valves cardiaques prothétiques, antécédents d'endocardite bactérienne, myocardiopathie hypertrophique, dérivation de Blalock-Taussig (dérivation systémicopulmonaire), prolapsus mitral avec régurgitation valvulaire ou prolapsus mitral sans régurgitation valvulaire mais associé à un épaississement et(ou) une redondance des feuillets de la valve.

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.

### 1.1 Enfants

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

### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : (Voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

PRO-AMOX est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation, de même qu'aux constituants du contenant ;
- Chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines ou aux céphalosporines constituent aussi une contre-indication ;
- Dans les cas confirmés ou soupçonnés de mononucléose infectieuse.

## 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

### Mises en garde et précautions importantes

- Hypersensibilité : De graves cas, parfois mortels, de réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques) et de graves réactions cutanées ont été signalés chez des patients ayant été traités par des bêta-lactamines, dont l'amoxicilline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement au long cours par PRO-AMOX (amoxicilline) doit s'accompagner d'évaluations périodiques des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

#### Posologie habituelle

**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).**

Adultes : 250 mg toutes les 8 heures.

Enfants (< 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.

Les enfants de 20 kg ou plus doivent recevoir la même dose que celle recommandée pour les adultes.

Dans les cas d'infections graves ou d'infections causées par des microorganismes moins sensibles, 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.**

Adultes : 500 mg toutes les 8 heures.

Enfants (< 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.

Les enfants de 20 kg ou plus doivent recevoir la même dose que celle recommandée pour les adultes.

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

Adultes et enfants > 45 kg : (3 g en dose orale unique) ; on recommande également d'administrer concomitamment 1 g de probénécide par voie orale ainsi qu'un traitement contre l'infection à *C. trachomatis* présumée ou prouvée.

Enfants < 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 également comprendre un traitement approprié contre l'infection à *C. trachomatis* présumée ou prouvée. 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 1 heure avant l'intervention, puis 1,5 g 6 heures après la dose initiale.

Enfants : Administrer 50 mg/kg (sans dépasser la dose pour adultes) par voie orale 1 heure avant l'intervention, puis 25 mg/kg 6 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 rebelles, 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 :** L'amoxicilline étant excrétée principalement par le rein, la posologie doit être réduite proportionnellement au degré de l'atteinte chez les insuffisants rénaux.

### **4.3 Reconstitution**

**Mode d'emploi de la suspension orale :**

**Préparez ces formulations au moment de la distribution. Pour faciliter la préparation, SECOUER LE FLACON pour DILUER LA POUDRE et ajoutez de l'eau dans le flacon en deux fois et secouez bien après chaque ajout. Ajoutez la quantité totale d'eau indiquée sur l'étiquette de l'emballage distribué. Agitez soigneusement pour obtenir une suspension uniforme.**

Formes disponibles	Suspension ordinaire	
	125 mg/5 mL	250 mg/5 mL
100 mL	72	72
150 mL	106	106

**La suspension reconstituée est stable pendant 7 jours à température ambiante (15 °C à 30 °C) et pendant 14 jours au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).**

**PRO-AMOX pour suspension orale 250 mg/5 ml :** Après reconstitution, chaque suspension de 5 ml contient de l'amoxicilline trihydratée équivalent à 250 mg d'amoxicilline.

**PRO-AMOX pour suspension orale 125 mg/5 ml** : Après reconstitution, chaque suspension de 5 ml contient du amoxicilline trihydratée équivalent à 125 mg d'amoxicilline.

#### 4.4 Administration

Afin d'obtenir une absorption optimale du médicament à partir de PRO-AMOX pour suspension orale, il convient de l'administrer entre les repas.

#### 4.5 Dose oubliée

Il faut indiquer au patient qui a oublié une dose de PRO-AMOX de ne pas prendre deux doses en même temps mais de prendre la prochaine à l'heure prévue, tout simplement.

### 5 SURDOSAGE

Étant donné que l'excrétion des pénicillines est rapide chez les sujets en bonne santé, le traitement du surdosage n'est guère nécessaire que chez les insuffisants rénaux. L'hémodialyse constitue dans ce cas le meilleur traitement.

Du charbon activé peut être administré dans le but d'éliminer la fraction de médicament non absorbée. On recommande l'administration de mesures de soutien générales.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau-1 - Formes galéniques, dosages, composition et conditionnement**

Mode D'administration	Forme posologique / Dosage / Composition	Ingrédients non médicinaux
Oral	Poudre pour suspension orale 125 mg / 5 ml et 250 mg / 5 ml amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée après reconstitution)	Arôme de chewing-gum, dioxyde de silicium colloïdal, édétate disodique, FD&C rouge n° 3, dioxyde de silicium, benzoate de sodium, citrate de sodium, saccharose et gomme xanthane.

#### **PRO-AMOX pour suspension orale 125 mg/5 ml et 250 mg/5 ml :**

Chaque 5 ml de suspension reconstituée contient de l'amoxicilline trihydratée équivalent à 125 mg ou 250 mg d'amoxicilline.



125 mg en flacons de 100 mL et 150 mL.

250 mg en flacons de 100 mL et 150 mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

En cas de surinfection mycosique ou bactérienne (généralement dues à *Ærobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), il faut interrompre le traitement par de PRO-AMOX et prendre les mesures appropriées.

PRO-AMOX est contre-indiqué dans les cas confirmés ou soupçonnés de mononucléose infectieuse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). 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.

### Appareil cardiovasculaire

Réaction allergique grave susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, un syndrome de Kounis peut se manifester sous forme de douleur thoracique en association avec une réaction allergique à l'amoxicilline.

### Appareil digestif

#### Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec plusieurs antibactériens, dont l'amoxicilline (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La gravité des MACD peut aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui ont de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un antibactérien, peu importe lequel. Des cas de MACD ont été signalés, lesquels sont survenus plus de deux mois après l'administration de l'antibiothérapie.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles peuvent contribuer à l'apparition d'une MACD. Les MACD peuvent résister au traitement antimicrobien. Causer une morbidité et une mortalité importantes.

Des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises en cas de MACD présumée ou confirmée. Dans les cas bénins, il suffit généralement de cesser l'administration des agents non dirigés contre *Clostridium difficile* pour régler le problème. Par contre, dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, l'apport complémentaire de protéines et l'utilisation d'un antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une chirurgie peut être nécessaire dans certains cas graves, l'opportunité d'une telle intervention doit être évaluée si l'état clinique du patient l'exige.

## **Hématologie**

Le traitement au long cours par PRO-AMOX doit s'accompagner d'évaluations périodiques de la fonction hématopoïétique.

## **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Une hausse modérée de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) a été notée. Le traitement au long cours par PRO-AMOX doit s'accompagner d'évaluations périodiques de la fonction hépatique (voir [7.1.3 Enfants](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

## **Sensibilité/résistance**

### **Apparition de souches de bactéries résistantes**

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.

## **Système immunitaire - Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactoïdes) graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients ayant reçu des pénicillines. 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. Les personnes qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux bêtalactamines ou à de nombreux allergènes sont plus susceptibles de connaître de telles réactions. En outre, certains comptes rendus bien documentés font état de graves réactions aux céphalosporines chez des personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline. On doit par conséquent vérifier scrupuleusement si un patient présente des antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes avant de commencer une pénicillothérapie. En cas de réaction allergique, il faut interrompre l'administration de PRO-AMOX et amorcer un traitement approprié.

Les réactions anaphylactoïdes graves nécessitent un traitement d'urgence par l'épinéphrine. Il faut également administrer, si besoin est, de l'oxygène et des stéroïdes par voie i.v., et dégager les voies respiratoires, voire intuber le patient.

## Surveillance et épreuves de laboratoire

Le traitement au long cours par PRO-AMOX doit s'accompagner d'évaluations périodiques des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

Des cas d'augmentation anormale du temps de Quick (hausse du rapport normalisé international [RNI]) 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.

## Fonction rénale

L'amoxicilline étant excrétée principalement par le rein, la posologie doit être réduite proportionnellement au degré de l'atteinte chez les insuffisants rénaux.

Le traitement au long cours par PRO-AMOX doit s'accompagner d'évaluations périodiques de la fonction rénale.

## Peau

### Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves (p. ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG], syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome *DRESS* de l'anglais *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été signalées en association avec des bêtalactamines. Si l'on soupçonne la survenue d'une réaction cutanée grave, il faut interrompre l'administration de PRO-AMOX et administrer un traitement et des mesures appropriés.

## 7.1 Cas particuliers

### 7.1.1 Grossesse

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

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Une hausse modérée de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) a été notée, en particulier chez les jeunes enfants, mais la portée de cet effet est inconnue.

### 7.1.4 Personnes âgées

Emploi chez les personnes âgées : Il n'existe pas de précautions spécifiques connues concernant l'emploi de l'amoxicilline chez les personnes âgées.

L'amoxicilline est connue pour être excrétée substantiellement par le rein, aussi le risque de réaction toxique à amoxicilline peut-il être plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Or comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, non seulement faut-il choisir la dose avec prudence dans leur cas, mais il peut également être utile de surveiller leur 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.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

**Gastro-intestinaux** – Nausées, vomissements et diarrhée, colite hémorragique et pseudomembraneuse. Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec plusieurs antibactériens, dont l'amoxicilline. Cas de glossite, glossophytie et stomatite, de candidose cutanéomuqueuse, de coloration (brune, jaune ou grise) des dents. 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, soit disparu.

**Réactions d'hypersensibilité** – De nombreux cas d'éruptions cutanées ont été signalés. Quelques cas, peu fréquents, de réactions rappelant la maladie du sérum ont été signalés, de dermatite bulleuse incluant de l'urticaire, d'érythème, d'érythème polymorphe, d'œdème de Quincke et de prurit. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite bulleuse, de dermatite exfoliative, de pustulose exanthématique aiguë généralisée et de vascularite par 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.

À **NOTER** : L'urticaire, les autres types d'éruptions cutanées et les réactions rappelant la maladie du sérum peuvent être maîtrisées 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 PRO-AMOX peut permettre de lutter contre elle. Les réactions anaphylactiques graves nécessitent l'administration immédiate d'épinéphrine, d'oxygène et de stéroïdes intraveineux.

**Fonction hépatobiliaire** – Une augmentation modérée de la transaminase glutamique-oxaloacétique (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. Des comptes rendus font aussi état de dysfonctionnement hépatique comprenant l'ictère cholestatique, la cholestase hépatique et l'hépatite cytolitique aiguë.

**Systèmes hématopoïétique et lymphatique** – Des cas d'anémie, de thrombocytopénie, de purpura thrombocytopénique, d'éosinophilie, de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été signalés chez des patients sous pénicillinothérapie. Ces manifestations, qui correspondraient à un phénomène d'hypersensibilité, régressent habituellement à l'arrêt du traitement. Des comptes rendus font aussi état de cas d'anémie, y compris d'anémie hémolytique.

**Système nerveux central** – Comme c'est le cas avec les autres pénicillines, la toxicité aiguë ou chronique ne constitue pas un problème clinique. L'administration de doses extrêmement élevées peut cependant produire des convulsions. En effet, lorsque la concentration d'une pénicilline est très élevée dans le liquide céphalo-rachidien, des symptômes neurotoxiques tels que myoclonie, convulsions et dépression de la conscience peuvent apparaître. À moins que le traitement ne soit interrompu ou que la dose ne soit réduite, ce syndrome peut entraîner le coma ou la mort. 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. 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** – Éruptions érythémateuses et maculopapuleuses.

**Fonction rénale** – 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.

### 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

**Système nerveux central :** L'emploi de l'amoxicilline peut mener à des cas de méningite aseptique de fréquence inconnue.

**Autres troubles du système immunitaire :** Syndrome de Kounis.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

**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.

**Probénécide :** 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 :** 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 œstroprogestatifs.

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

### 9.5 Interactions médicament-aliments

L'amoxicilline est stable en présence d'acide gastrique. L'absorption d'Amoxicilline, après administration orale à des sujets à jeun, est rapide et efficace, mais une étude récente a découvert que les concentrations sériques de pointe de l'antibiotique diminuent de 50 % lorsque l'agent est administré tout de suite après un repas standard. De même, la prise du médicament avec une plus petite quantité d'eau, soit 25 mL au lieu de 250 mL, entraîne une réduction importante des taux sériques d'amoxicilline chez les sujets à jeun, ce qui pourrait

s'expliquer par le fait que l'amoxicilline trihydratée est légèrement soluble dans l'eau (1 g/370 mL). De plus, l'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration du composé réduit également l'excrétion urinaire.

## 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

PRO-AMOX peut :

- Entraîner des faux-positifs lors des tests de dépistage du glucose urinaire ;
- Perturber les résultats du dépistage de l'estriol chez la femme enceinte.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Amoxicilline exerce son action bactéricide en perturbant la synthèse de la paroi bactérienne.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les concentrations sériques de pointe 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 céphalo-rachidien. L'amoxicilline 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. L'amoxicilline ne se lie pas abondamment aux protéines sériques. En effet, contrairement à la 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 %.

Les concentrations sériques moyennes d'amoxicilline observées chez 12 volontaires en bonne santé ayant reçu 250 mg sous forme de capsules d'amoxicilline à 250 mg sont présentées ci-dessous.

Temps (h)	0,5	1,0	1,5	2	3	4	5	7
Concentration sérique moyenne (µg/mL)	0,81	2,96	3,17	3,10	2,22	1,12	0,50	0,11

Les concentrations sériques maximales ont atteint 3,8 µg/mL en moyenne (plage de 2,35 à 6,38) et le t<sub>max</sub>, 1,5 heure. La demi-vie biologique moyenne (t<sub>1/2</sub>) observée était de 55,8 minutes, ce qui correspond à une constante de vitesse d'élimination moyenne K<sub>él</sub> de 0,7456 h<sup>-1</sup>.

Douze sujets masculins normaux ont participé à une étude de biodisponibilité de l'amoxicilline en granulés pour suspension. Chaque sujet a reçu 5 ml (250 mg) de granulés d'amoxicilline reconstitués pour suspension en une seule dose.

Les taux sériques moyens d'amoxicilline suivants ont été trouvés :

Temps (h)	0,5	1,0	1,5	2	3	4	5	7
Concentration sérique moyenne (µg/mL)	3,26	4,19	3,40	2,56	1,65	0,98	0,43	0,10

Des concentrations plasmatiques maximales de 2,65 à 5,75 µg/ml ont été obtenues avec une  $C_{max}$  moyenne de  $4,24 \pm 0,74$  µg/ml. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales varie de 0,5 à 1,5 heure, avec un  $T_{max}$  moyen de  $1,00 \pm 0,21$  heure.

Les ASC calculées sur une période de 0 à 7 heures variaient entre 8,475 et 12,865 µg-heures/mL. L'ASC moyenne était de  $10,713 \pm 1,443$  µg-heures/mL. La demi-vie biologique moyenne de l'amoxicilline en granulés ou en suspension était de 26,4 minutes. La constante de vitesse d'élimination moyenne ( $K_{el}$ ) était de 1,57 heure<sup>-1</sup>.

L'administration de 500 mg d'amoxicilline à des sujets à jeun en bonne santé aurait entraîné des concentrations sériques de pointe de 10,8 µg/mL et de 6,75 µg/mL. Cependant, des études additionnelles menées chez des volontaires sains jouissant d'une fonction rénale normale ayant reçu des doses de 500 mg indiquent que les concentrations sériques maximales moyennes d'amoxicilline peuvent s'étendre de 5,0 à 10,8 µg/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 est excrétée dans l'urine. La demi-vie sérique augmente (7 – 10 heures) en présence d'insuffisance rénale, ce qui impose une réduction de la posologie.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

**Poudre sèche :** Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C). Protéger de la lumière et de l'humidité. Conserver le flacon bien fermé.

**Suspension reconstituée :** La suspension reconstituée est stable pendant 7 jours à température ambiante (15 °C à 30 °C) et pendant 14 jours au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Jeter la suspension non utilisée après 7/14 jours. Protéger de la lumière. Conserver le flacon bien fermé.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

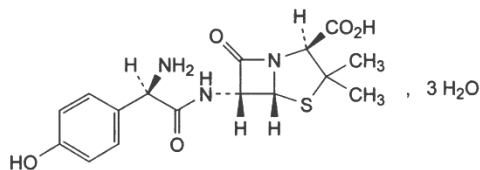
### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Nom propre : Amoxicilline trihydratée

Dénomination chimique : (2S, 5R, 6R) -6-[(2R) -2-Amino-2-(4-hydroxyphényl) acétyl] amino] -3, 3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylique trihydraté.

Formule structurale :



Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{16}H_{19}N_3O_5 \cdot 3H_2O$ , 419,4 g/mol

Description : L'amoxicilline trihydratée est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Il est légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans les huiles grasses. Il se dissout dans les acides dilués et les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

#### Autres propriétés :

Ph.	Entre 3,5 et 5,5
Constante de dissociation (pKa)	pKa 2,4 (carboxyle), 7,4 (hydroxyle aromatique), 9,6 ( $\alpha$ -ammonium) Les valeurs de pKa de 2,63, 7,16 et 9,55 ont été déterminées à 350 par Tsuji et al.
Coefficients de partage [Log p (octanol)]	0,87
Polymorphisme :	L'amoxicilline trihydratée fabriquée par Aurobindo Pharma Limited sous forme trihydrate.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, à deux voies, à dose unique et en cross-over, portant sur PRO-AMOX 250 mg/5 ml de poudre pour suspension orale (Pro Doc Ltée) et PrAPO-AMOXI 250 mg/5 ml de poudre pour suspension orale (Apotex Inc.) a été menée chez des sujets humains mâles adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 27 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

<b>Amoxicilline (5 ml x 250 mg/5 ml) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètres	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	17625,3 17906,5 (18,5)	18064,7 18322,7 (17,2)	97,6	94,5 - 100,8
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	17785,2 18066,1 (18,4)	18232,6 18486,8 (17,0)	97,6	94,5 - 100,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6558,9 6846,2 (29,0)	7114,4 7345,2 (24,6)	92,2	85,8 - 99,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,25 (0,75- 2,75)	1,00 (0,75- 2,75)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	1,4 (17,6)	1,4 (23,1)		

<sup>1</sup> PRO-AMOX (Amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée) Poudre pour suspension orale, 250 mg / 5 mL (Pro Doc Ltée)

<sup>2</sup> APO-AMOXI (Amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée) Poudre pour suspension orale, 250 mg/5 ml (Apotex Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, à deux voies, à dose unique et en cross-over, portant sur PRO-AMOX 125 mg/5mL poudre pour suspension orale Pro Doc Ltée) et PrAPO-AMOXI 125 mg / 5 mL poudre pour suspension orale (Apotex Inc.) a été menée chez des sujets humains mâles adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 25 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

<b>Amoxicilline (10 ml x 125 mg/5 ml) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètres</b>	<b>Test<sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>% Rapport des moyennes géométriques</b>	<b>intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (mcg·h/mL)	22,8 23,1 (15,1)	20,3 20,5 (14,0)	112,5	109,5 - 115,6
ASC <sub>I</sub> (mcg·h/mL)	23,0 23,3 (15,1)	20,4 20,6 (14,0)	112,6	109,6 - 115,7
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	7,9 8,2 (24,5)	7,2 7,4 (22,3)	111,0	103,7 - 118,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,25 (0,75- 2,25)	1,00 (0,75- 3,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	1,5 (20,0)	1,4 (23,0)		

<sup>1</sup> PRO-AMOX (Amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée) Poudre pour suspension orale, 125 mg/5 mL (Pro Doc Ltée)

<sup>2</sup> APO-AMOXI (Amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée) Poudre pour suspension orale, 125 mg/5 ml (Apotex Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

## 15 MICROBIOLOGIE

Des études *in vitro* avec l'amoxicilline ont démontré la sensibilité des bactéries à Gram positif suivantes : streptocoques bêta-hémolytiques, *Streptococcus pneumoniae*, *D. pneumoniae*, staphylocoques non producteurs de pénicillinase et *Streptococcus faecalis*. Amoxicilline est active *in vitro* contre plusieurs souches de *Hæmophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhæe* 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 æruginosa*. Elle n'est pas active non plus contre les espèces de *Proteus* indole positif, *Serratia marcescens* et les espèces de *Klebsiella* et d'*Enterobacter*.

Épreuve 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 coll. ainsi que par Sabto et coll. Ces données sont présentées dans les tableaux suivants.

Tableau I — Activité *in vitro* de l'amoxicilline contre certaines coques à Gram positif et contre *H. influenzae* et *N. gonorrhoeae*

Microorganisme	N <sup>bre</sup> de souches	Concentration minimale inhibitrice (µg/mL)								
		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		
Streptocoques 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 certains bacilles à Gram négatif

Microorganisme	N <sup>bre</sup> de souches	Concentration minimale inhibitrice (µg/mL)							
		≤ 1,25	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
<i>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 dilutions en série dans de la gélose. La concentration minimale inhibitrice d'amoxicilline contre les 5 souches de *Streptococcus pneumoniae* a été estimée par la méthode de dilutions en tubes dans le milieu de Levinthal<sup>34</sup>.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité aiguë

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

Animal	Voie d'administration		
	Orale	Intrapéritonéale	Sous-cutanée
Souris	> 10 000	4350	> 6000
Rat	> 8000	4900	> 6000
Chien	> 3000	—	—

### Toxicité subaiguë

#### Rat

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'azote uréique du sang 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 liquides de l'organisme n'a été observé, pas plus que n'ont été constatés des effets secondaires sur la consommation de nourriture, le gain pondéral ou l'efficacité de l'utilisation de la nourriture.

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

#### Chien

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 n'est décédé 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

### Rat

Dans une étude, des rats et des rates ont reçu pendant 26 semaines des doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2000 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 2000 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.

### Chien

Un compte rendu fait état de l'administration de doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2000 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 2000 mg/kg/jour, et 4 accès ont été observés chez les chiens 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 la dose la plus élevée (2 000 mg/kg/jour) et à trois reprises, de chiens 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 leur vis-à-vis du groupe témoin. Ce facteur serait attribuable 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 relative à la reproduction et au développement**

### Rat

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 accouplement, que le taux de grossesse était plus faible chez les femelles du groupe à 500 mg/kg que chez celles du groupe témoin. Par contre, dans le cas des femelles du groupe à 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 à 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 grossesse.

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 à 500 mg/kg et dans le groupe témoin, cela au moment de la naissance ainsi qu'aux 4<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> jours du post-partum. De façon similaire, le poids moyen et le taux de mortalité des petits du groupe à 200 mg/kg n'ont pas été affectés par le traitement par l'amoxicilline, mais, entre la naissance et la fin de l'allaitement, 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 grossesse

#### Souris

On a rapporté que l'administration de doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2000 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la grossesse n'a entraîné aucun signe évident de réaction au traitement ni décès chez les animaux parents. La variation de poids des mères durant la grossesse était comparable dans tous les groupes, tout comme le taux de grossesse.

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 à 500 et à 2000 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, 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 fût la dose administrée. Un nombre significativement plus élevé de petits présentant des côtes cervicales a été observé chez la progéniture du groupe à 200 mg/kg. Côtes cervicales et 14<sup>e</sup> paire de côtes constituent un prolongement de l'apophyse transverse des vertèbres cervicale et 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 un à un, 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 à 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 (2000 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 affectée significativement par le traitement, quelle que fût la dose administrée.

#### Rat

Des rates ont reçu des doses orales d'amoxicilline de 200 mg/kg, 500 mg/kg et 1000 mg/kg du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation. Comme a permis de le constater la comparaison avec le groupe témoin non traité, l'amoxicilline n'a pas eu d'incidence sur la grossesse ou le pourcentage de résorptions, et n'a pas produit d'anomalies fœtales.

#### 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<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour du post-partum en passant par l'allaitement. Ce traitement, à l'une ou l'autre dose, n'a eu aucune incidence sur le gain pondéral des mères, le taux de grossesse ou la durée de la gestation. On a cependant observé que la taille des portées et le poids de naissance des petits présentaient une tendance dose-dépendante significative à la réduction. Ce phénomène a persisté pendant toute la période s'étendant de l'allaitement au sevrage, malgré le fait que le taux de mortalité des petits fût plus faible chez la progéniture des rates traitées que chez celle des rates témoins, et que le poids moyen des premiers fûts plus élevé que celui des seconds. Aucun raton anormal n'a été observé.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI**

1. <sup>Pr</sup>NOVAMOXIN, Granules pour suspension orale, 250 mg/ 5 mL d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée), contrôle de la présentation : 268379, monographie de produit, Takeda Canada Inc. (16 mai 2023).



## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

**Pr**PRO-AMOX-125

**Pr**PRO-AMOX-250

#### **Amoxicilline Pour Suspension Orale**

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **PRO-AMOX**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **PRO-AMOX**.

#### **À quoi PRO-AMOX sert-il ?**

PRO-AMOX est indiqué 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 ;
- Situation d'urgence.

#### **Comment PRO-AMOX agit-il ?**

PRO-AMOX interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Il aidera à :

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

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

#### **Quels sont les ingrédients de PRO-AMOX ?**

Ingrédient médicinal : amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée)

Ingrédients non médicinaux :

Arôme de gomme à bulles, benzoate de sodium, citrate de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de silicium, éditâtes disodique, FD&C rouge n° 3, gomme xanthane et saccharose.

Si vous suivez un régime spécial ou si vous êtes allergique à une substance, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un de ces ingrédients peut poser un problème.

**PRO-AMOX est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

**PRO-AMOX (régulier) Suspension**

- PRO-AMOX en poudre pour suspension : 125 mg/5 ml et 250 mg/5 ml
- Après reconstitution, chaque ml de suspension rose aromatisée à la gomme à bulles contient de l'amoxicilline trihydratée équivalent à 25 ou 50 mg d'amoxicilline, respectivement. La suspension reconstituée est stable pendant 7 jours à température ambiante (15 °C à 30 °C) et pendant 14 jours au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Jeter la suspension non utilisée après 7/14 jours. Disponible en bouteilles de 100 ml et 150 ml.

**Vous ne devez pas prendre de PRO-AMOX si :**

- Vous avez des allergies à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir « Quels sont les ingrédients d'Auro- 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 céphalexine ou tout autre ;
- Vous avez une mononucléose infectieuse (soupçonnée ou confirmée).

**Avant de prendre PRO-AMOX, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- Vous avez des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux bêtalactamines (ampicilline, pipéracilline, etc.). Voir la section Effets secondaires possibles de PRO-AMOX ci-après.
- Vous prenez des anticoagulants (comme la warfarine).
- Vous avez des antécédents de diarrhée légère ou de colite influencée par l'emploi d'antibiotiques.
- Vous avez des problèmes rénaux.
- Vous êtes enceinte ou planifiez le devenir.
- Vous allaitez ou planifiez le faire. Consultez votre médecin pour savoir comment nourrir votre enfant durant votre traitement par **PRO-AMOX**.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

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

- Agent anticancéreux (comme le méthotrexate) ;

- Médicaments contre les brûlures d'estomac ou la goutte (comme le probénécide, la cimétidine, etc.) ;
- Anticoagulants (comme la warfarine, etc.), utilisés pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins – ces agents pourraient vous prédisposer à des troubles de saignements ;
- Contraceptifs oraux (réduction possible de l'efficacité du contraceptif oral) ;
- Antibactériens (comme les tétracyclines) – réduction possible de l'efficacité de PRO-AMOX.

### **Utilisation de PRO-AMOX**

Les antibiotiques 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 de PRO-AMOX peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par PRO-AMOX (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous en cas d'utilisation ultérieure.

Ne partagez pas votre médicament.

Informez votre pharmacien des autres produits que vous prenez, car certains médicaments pourraient affecter la façon dont votre organisme absorbe PRO-AMOX.

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

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.

### **Dose habituelle chez l'enfant :**

Votre médecin établira la dose de PRO-AMOX 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.

Administrez la solution orale à l'aide de la seringue fournie par votre pharmacien afin de s'assurer que la dose correcte est administrée.

Ce médicament se prend par la bouche, selon les directives de votre médecin.

Prenez PRO-AMOX entre les repas.

Si votre état ne s'améliore pas, faites-le savoir à votre médecin.

## Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de **PRO-AMOX**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre : un étourdissement grave.

## Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre votre dose, prenez-la dès que vous y pensez, 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.

## Effets secondaires possibles de PRO-AMOX

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de **PRO-AMOX**. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENTS</b>			
Éruption cutanée			√
Éruption cutanée ou autre réaction dermatologique ou oculaire			√
Nausées			√
Vomissements			√
Diarrhée			√
Présence de sang dans les selles			√
Glossite (langue noire villeuse)		√	
Décoloration des dents chez les enfants (coloration brune, jaune ou grise des dents)		√	
Étourdissements (sensation de tête légère)		√	
Anxiété		√	
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
Urticaire, démangeaisons		√	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
Éruption rougeâtre sur le visage		√	
Œdème		√	
Anaphylaxie (réactions allergiques graves comme gonflement du nez, des yeux, de la gorge, respiration difficile, réactions cutanées graves, telles que formation d'ampoules, éruption cutanée, desquamation)			√
Troubles rénaux (comme une urine trouble)			√
Troubles hépatiques (comme des nausées/vomissements persistants, douleur gastrique/abdominale, fatigue inhabituelle, coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse), urine foncée)			√
<b>RARES</b>			
Réactions cutanées graves (symptômes semblables à ceux de la grippe, peau qui pèle et cloques).			√
Difficulté à s'endormir (insomnie)		√	
Confusion ou changements du comportement		√	
Changements des résultats hématologiques		√	
Réactions cutanées graves (pouvant toucher d'autres organes) : Desquamation de la peau ou apparition de cloques sur la peau (avec ou sans pus) qui peuvent aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de couleur de la peau (rougeâtre, jaunâtre ou bleuâtre) ; Enflure ou rougeur des yeux ou du visage ; Symptômes pseudo grippaux, fièvre, frissons, courbatures, enflure des glandes, toux ; Essoufflement, douleur thoracique ou malaise.			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Méningite aseptique (inflammation non			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
bactérienne de la membrane qui protège le cerveau) : Confusion, fièvre, nausées, fatigue, maux de tête soudains ou raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, vomissements.			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- En visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- En composant sans frais le 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.*

#### Conservation

**Poudre sèche :** Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C). Protéger de la lumière et de l'humidité. Conserver le flacon bien fermé.

**Suspension reconstituée :** La suspension reconstituée est stable pendant 7 jours à température ambiante (15 °C à 30 °C) et pendant 14 jours au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Jeter la suspension non utilisée après 7/14 jours. Protéger de la lumière. Conserver le flacon bien fermé.

N'utilisez pas ce médicament une fois la date de péremption dépassée. En règle générale, tous les produits périmés doivent être retournés à votre pharmacien.

Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

**Pour de plus amples renseignements au sujet de PRO-AMOX :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, [www.prodoc.qc.ca](http://www.prodoc.qc.ca) ou [medinfo@prodoc.qc.ca](mailto:medinfo@prodoc.qc.ca).

Le présent dépliant a été rédigé par  
Pro Doc Ltée, Laval Québec, H7L 3W9.

Dernière révision : 23 février 2024