

MODELE DE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ENHANCIN INJECTION 1.2g

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.

Chaque flacon contient :

Amoxicilline sodique stérile BP

Équivalent à l'amoxicilline Clavulanate de potassium stérile USP

Équivalent à l'acide clavulanique

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Injection

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP est indiquée pour le traitement de la infections suivantes chez les adultes et les enfants :

- Infections graves de l'oreille, du nez et de la gorge (telles que mastoïdite, infections périamygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques graves)
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement diagnostiquées)
- Pneumonie acquise dans la communauté
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures d'animaux, abcès dentaire grave avec cellulite étalée
 - Infections osseuses et articulaires, en particulier ostéomyélite
- Infection intra-abdominales
- Infections génitales féminines.

Prophylaxie contre les infections associées aux interventions chirurgicales majeures chez l'adulte, telles que celles impliquant :

- Tractus gastro•intestinal
- Cavité pelvienne
- Tête et cou
- Chirurgie des voies biliaires.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Les doses sont exprimées en termes de teneur en amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsque les doses sont indiquées en termes de composant individuel.

La dose d'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g qui est sélectionnée pour Le traitement d'une infection individuelle doit prendre en compte

- Les agents pathogènes attendus et leur sensibilité probable aux agents antibactériens.
- La gravité et le site de l'infection
- L'âge, le poids et la fonction rénale du patient comme indiqué ci•dessous.

L'utilisation de présentations alternatives de l'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g (par exemple celles qui fournissent des doses plus élevées d'amoxicilline et/ou des ratios différents d'amoxicilline à

l'acide clavulanique) doit être considéré comme nécessaire.

Cette injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g fournit un apport quotidien total dose de 3000 mg d'amoxicilline et 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée comme

recommandé ci-dessous. Si l'on considère qu'une dose quotidienne plus élevée d'amoxicilline est nécessaire,

il est recommandé de sélectionner une formulation intraveineuse alternative d'injection d'amoxicilline et de clavulanate

de potassium BP 1,2 g afin d'éviter l'administration de doses quotidiennes inutilement élevées d'acide clavulanique.

La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la réponse du patient. Certaines infections (par exemple l'ostéomyélite) nécessitent des périodes de traitement plus longues. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans réexamen.

Il convient de tenir compte des directives locales concernant les fréquences de dosage appropriées pour l'amoxicilline/ acide clavulanique.

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Pour le traitement des infections selon les indications : 1000 mg/200 mg toutes les 8 heures

Pour la prophylaxie chirurgicale

Pour les interventions d'une durée inférieure à 1 heure, la dose recommandée d'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g est de 1 000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg administrés lors de l'induction de l'anesthésie.

Pour les procédures d'une durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée d'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g est de 1000 mg/200 mg jusqu'à 2000 mg/200 mg administrés lors de l'induction de l'anesthésie, avec jusqu'à 3 doses de 1000 mg/200 mg en 24 heures.

Des signes cliniques évidents d'infection au moment de l'opération nécessiteront un traitement postopératoire normal par voie intraveineuse ou orale.

Enfants < 40 kg

Doses recommandées :

- Enfants de 3 mois et plus : 25 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures
- Enfants de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg : 25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.

Âgé

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire.

Insuffisance rénale

Les ajustements de dose sont basés sur le niveau maximal recommandé d'amoxicilline.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est supérieure à 30 ml/min.

Adultes et enfants > 40 kg CrCl : 10-30 ml/min

Dose initiale de 1000 mg/200 mg puis 500 mg/100 mg administrée deux fois par jour

ClCr < 10 ml/min

Dose initiale de 1000 mg/200 mg puis 500 mg/100 mg administrée toutes les 24 heures

Hémodialyse Dose initiale de 1000 mg/200 mg suivie de 500 mg/100 mg toutes les 24 heures, plus une dose de 500 mg/100 mg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique sont diminuées)

Enfants < 40 kg

CrCl : 10 à 30 ml/min

25 mg/5 mg par kg administrés toutes les 12 heures

ClCr < 10 ml/min

25 mg/5 mg par kg administrés toutes les 24 heures

Hémodialyse

25 mg/5 mg par kg administrés toutes les 24 heures, plus une dose de 12,5 mg/2,5 mg par kg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique sont diminuées).

Insuffisance hépatique

Doser avec prudence et surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers.

Mode d'administration

L'amoxicilline et le clavulanate de potassium BP 1,2 g sont destinés à un usage intraveineux.

L'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g peut être administrée soit par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 min directement dans une veine ou via un tube goutte à goutte ou par perfusion sur 30 à 40 min. Injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP

1,2 g ne convient pas à l'administration intramusculaire.

Les enfants âgés de moins de 3 mois doivent recevoir l'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g par perfusion uniquement.

Le traitement par injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g peut être initié par l'utilisation d'une préparation intraveineuse et complétée par une présentation orale appropriée jugée appropriée pour chaque patient.

43. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à l'une des pénicillines ou à l'un des excipients.

Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par exemple anaphylaxie) à un autre agent bêta-lactamine (par exemple une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).

Antécédents d'ictère/d'insuffisance hépatique due à l'amoxicilline/acide clavulanique.

44. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'initier un traitement par amoxicilline/acide clavulanique, une enquête approfondie doit être menée concernant les réactions d'hypersensibilité antérieures aux pénicillines, aux

céphalosporines ou à d'autres agents bêta•lactamines.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactoïdes) graves et parfois mortelles ont été rapportées chez des patients sous traitement à la pénicilline. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atopiques. En cas de réaction allergique, le traitement par amoxicilline/acide clavulanique doit être interrompu et un traitement alternatif approprié doit être instauré.

Dans le cas où il est prouvé qu'une infection est due à un ou plusieurs organismes sensibles à l'amoxicilline, il convient d'envisager de passer de l'amoxicilline/acide clavulanique à l'amoxicilline, conformément aux directives officielles.

Cette présentation de l'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g peut ne pas être convenable à l'utilisation lorsqu'il existe un risque élevé que les agents pathogènes présumés présentent une résistance aux bêta•lactamines qui n'est pas médiée par des bêta•lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Comme aucune donnée spécifique n'est disponible pour T>CMI et que les données pour des présentations orales comparables sont limitées, cette présentation (sans amoxicilline supplémentaire) peut ne pas être adaptée au traitement de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez ceux recevant des doses élevées.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car l'apparition d'une éruption morbilliforme a été associée à cette affection après l'utilisation d'amoxicilline.

L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par l'amoxicilline peut augmenter le risque de réactions cutanées allergiques.

Une utilisation prolongée peut occasionnellement entraîner une prolifération d'organismes non sensibles.

L'apparition au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules peut être un symptôme de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement et contre•indique toute administration ultérieure d'amoxicilline.

L'amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique.

Des événements hépatiques ont été signalés principalement chez des patients de sexe masculin et âgés et peuvent être associés à un traitement prolongé. Ces événements ont été très rarement signalés chez les enfants. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent n'apparaître que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ces symptômes sont généralement réversibles. Les événements hépatiques peuvent être graves et, dans des circonstances extrêmement rares, des décès ont été signalés. Ces événements sont presque toujours survenus chez des patients atteints d'une maladie sous•jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour avoir un potentiel d'effets hépatiques.

Une colite associée aux antibiotiques a été signalée avec presque tous les agents antibactériens, y compris l'amoxicilline, et sa gravité peut varier de légère à potentiellement mortelle. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration d'antibiotiques. En cas de colite associée aux antibiotiques, l'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium doit être immédiatement interrompue, un médecin doit être consulté et un traitement approprié doit être instauré. Les médicaments antipéristaltiques sont contre•indiqués dans cette situation.

Une évaluation périodique des fonctions des systèmes organiques, notamment des fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques, est recommandée pendant un traitement prolongé.

Une prolongation du temps de Quick a été rarement rapportée chez des patients recevant de l'amoxicilline/ acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits de manière concomitante. Des ajustements de la dose

d'anticoagulants oraux peuvent être nécessaires pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance

Chez les patients présentant une diminution du débit urinaire, une cristallurie a été observée très rarement, principalement lors d'un traitement parentéral. Lors de l'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et un débit urinaire adéquats afin de réduire le risque de cristallurie à l'amoxicilline. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, un contrôle régulier de la perméabilité doit être effectué.

Pendant le traitement par l'amoxicilline, des méthodes enzymatiques de glucose oxydase doivent être utilisées à chaque fois que l'on recherche la présence de glucose dans l'urine, car des résultats faussement positifs peuvent survenir avec des méthodes non enzymatiques.

La présence d'acide clavulanique dans l'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g peut provoquer une liaison non spécifique de l'IgG et de l'albumine par les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.

Des résultats positifs ont été rapportés avec le test EIA Aspergillus Platelia de Bio•Rad Laboratories chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique et qui se sont ensuite révélés indemnes d'infection à Aspergillus . Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses non• Aspergillus avec le test EIA Aspergillus Platelia de Bio•Rad Laboratories ont été rapportées. Par conséquent, les résultats positifs des tests chez les patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion 500 mg/100 mg

- Ce médicament contient 31,4 mg (1,4 mmol) de sodium par flacon. À prendre en considération par les patients suivant un régime contrôlé en sodium
- Ce médicament contient 19,6 mg (0,5 mmol) de potassium par flacon. A prendre en compte par les patients présentant une fonction rénale réduite ou les patients suivant un régime contrôlé en potassium.

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion 1000 mg/200 mg

- Ce médicament contient 62,9 mg (2,7 mmol) de sodium par flacon. À prendre en considération par les patients suivant un régime contrôlé en sodium
- Ce médicament contient 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par flacon. À prendre en compte par les patients présentant une fonction rénale réduite ou les patients suivant un régime contrôlé en potassium.

Mises en garde spéciales

Précautions d'emploi

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les anticoagulants oraux et les antibiotiques de la famille des pénicillines sont largement utilisés en pratique, sans qu'aucune interaction n'ait été signalée. Cependant, dans la littérature, on trouve des cas d'augmentation du rapport international normalisé chez des patients sous traitement par acénocoumarol ou warfarine et à qui on a prescrit un traitement par amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, le temps de prothrombine ou le rapport international normalisé doivent être soigneusement surveillés lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline. De plus, des ajustements de la dose d'anticoagulants oraux peuvent être nécessaires.

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion du méthotrexate, provoquant une augmentation potentielle de la toxicité.

Probénécide

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale d'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut entraîner une augmentation et une prolongation des concentrations sanguines d'amoxicilline, mais pas d'acide clavulanique.

Mycophénolate mofétil

Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil, une diminution de la concentration pré•dose du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), d'environ 50 %, a été rapportée après le début du traitement oral par amoxicilline plus acide clavulanique. La modification du taux pré•dose peut ne pas refléter avec précision les modifications de l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de preuve clinique de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance clinique étroite doit être effectuée pendant l'association et peu de temps après le traitement antibiotique.

46. Fertilité, grossesse et allaitement

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique pendant la grossesse chez l'humain n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales. Dans une seule étude réalisée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme, il a été rapporté qu'un traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pouvait être associé à un risque accru d'entérocolite nécrosante chez les nouveau•nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, sauf si le médecin le considère comme essentiel.

Lactation

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne sait rien des effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité, ce qui peut nécessiter l'arrêt de l'allaitement.

L'amoxicilline/acide clavulanique ne doit être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin responsable.

47. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des effets indésirables peuvent survenir (par exemple, réactions allergiques, étourdissements, convulsions) susceptibles d'influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

48. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables dérivés des études cliniques et de la surveillance post•commercialisation avec l'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g, triés par classe de systèmes d'organes MedDRA sont répertoriés ci•dessous.

Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'occurrence des effets indésirables.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Infections et infestations

Candidose cutanéomuqueuse Commun

Prolifération d'organismes non sensibles

Inconnu

Affections du sang et du système lymphatique

Leucopénie réversible (y compris neutropénie)

Thrombocytopénie Agranulocytose réversible Anémie hémolytique

Allongement du temps de saignement et du temps de Quick¹

Rare

Rare Inconnu Inconnu Inconnu

Troubles du système immunitaire Œdème angioneurotique Anaphylaxie

Syndrome de type maladie sérique

Vascularite d'hypersensibilité

Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu

Troubles du système nerveux

Vertiges Rare

Mal de tête Rare

Convulsions Inconnu

Méningite aseptique Inconnu

Affections vasculaires

Thrombophlébite³

Rare

Troubles gastro•intestinaux

Diarrhée

Nausée

Vomissement

Indigestion

Colite associée aux antibiotiques⁴

Commun Rare Rare Rare Inconnu

Affections hépatobiliaires

Augmentation de l'AST et/ou de l'ALT⁵

Hépatite⁶

Ictère cholestatique⁶

Affections de la peau et du tissu sous•cutané

Éruption cutanée

Prurit Urticaire

Érythème polymorphe

Syndrome de Stevens•Johnson

Nécrolyse épidermique toxique

Dermatite bulleuse exfoliative

Rare Inconnu Inconnu

7

Rare Rare Rare Rare Inconnu Inconnu Inconnu

Pustulose exanthémique aiguë généralisée

(AGEP)

Affections rénales et urinaires

Néphrite interstitielle

Inconnu

Inconnu

Cristallurie Inconnu

3

Au site d'injection

4

Y compris la colite pseudomembraneuse et la colite hémorragique

5

Une augmentation modérée de l'AST et/ou de l'ALT a été observée chez les patients traités avec des antibiotiques

de la classe des bêta•lactamines, mais la signification de ces résultats est inconnue.

6

Ces événements ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines.

7 En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu.

49. Surdosage

Symptômes et signes de surdosage

Des symptômes gastro•intestinaux et des troubles de l'équilibre hydrique et électrolytique peuvent être évidents. Une cristallurie d'amoxicilline, conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale, a été observée.

Des convulsions peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez ceux recevant des doses élevées.

Il a été signalé que l'amoxicilline précipite dans les cathéters vésicaux, principalement après administration intraveineuse de doses importantes. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être effectué.

Traitement de l'intoxication

Les symptômes gastro•intestinaux peuvent être traités de manière symptomatique, en prêtant attention à l'équilibre eau/ électrolyte.

L'amoxicilline/acide clavulanique peut être éliminé de la circulation par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

L'amoxicilline est une pénicilline semi•synthétique (antibiotique bêta•lactamine) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent appelées protéines de liaison à la pénicilline, PBP) dans la voie de biosynthèse du peptidoglycane bactérien, qui est un composant structurel intégral de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane entraîne un affaiblissement de la paroi cellulaire, qui est généralement suivi d'une lyse et d'une mort cellulaire.

L'amoxicilline est susceptible d'être dégradée par les bêta•lactamases produites par des bactéries résistantes et, par conséquent, le spectre d'activité de l'amoxicilline seule n'inclut pas les organismes qui produisent ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta•lactamine structurellement apparentée aux pénicillines. Il inactive certaines enzymes bêta•lactamases, empêchant ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique seul n'exerce pas d'effet antibactérien cliniquement utile.

Relation PK/PD

Le temps au•dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme le principal déterminant de l'efficacité de l'amoxicilline.

Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique sont :

- Inactivation par les ~~bêta-lactamases~~ bactériennes qui ne sont pas ~~elles-mêmes~~ inhibées par l'acide clavulanique, y compris les classes B, C et D.
- Altération des PBP, qui réduisent l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent provoquer ou contribuer à la résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries ~~Gram-négatives~~.

Points d'arrêt

Les valeurs critiques de CMI pour l'amoxicilline/acide clavulanique sont celles du Comité européen de pharmacovigilance.

Test de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST)

Organisme	Points critiques de sensibilité (µg/ml)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Haemophilus influenzae ¹	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis ¹	≤ 1	-	> 1
Staphylocoque deré ²	≤ 2	-	> 2
Staphylocoques à coagulase négative ²	≤ 0,25		> 0,25
Entérocoque ¹	≤ 4	8	> 8
Streptocoque A, B, Do, sol ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Entérobactéries ^{1,4} -		-	> 8
Gram négatif Anaérobies ¹	≤ 4	8	> 8
Gram positif Anaérobies ¹	≤ 4	8	> 8
Points d'arrêt non liés à l'espèce ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Les valeurs indiquées concernent les concentrations d'amoxicilline. Aux fins des tests de sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.

² Les valeurs rapportées sont les concentrations d'oxacilline.

³ Les valeurs des points d'arrêt dans le tableau sont basées sur les points d'arrêt de l'ampicilline.

⁴ Le point d'arrêt de résistance de $R > 8$ mg/l garantit que tous les isolats dotés de mécanismes de résistance sont déclarés résistants.

⁵ Les valeurs des points d'arrêt dans le tableau sont basées sur les points d'arrêt de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et dans le temps pour certaines espèces. Il est donc souhaitable de disposer d'informations locales sur la résistance, en particulier pour traiter des infections graves. Si nécessaire, il convient de demander l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

Espèces généralement sensibles

Micro-organismes aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)⁶

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes et autres streptocoques bêta-hémolytiques

Groupe *Streptococcus viridans*

Micro-organismes aérobies à Gram négatif

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Espèces de *Capnocytophaga*

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

*Neisseria gonorrhoeae*⁵

Pasteurella multocida

Micro-organismes anaérobies

~~Bactéroïdes fragilis~~

~~Eusobacterium nucleatum~~

~~Frévatella spp.~~

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème

Micro-organismes aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium

Micro-organismes aérobies à Gram négatif

Escherichia coli

~~Klebsiella oxytoca~~

~~Klebsiella pneumoniae~~

Protée miraculeuse

Protée vulgaire

Organismes intrinsèquement résistants

Micro-organismes aérobies à Gram négatif

~~Acinetobacter sp.~~

~~Citrobacter freundii~~

~~Entérobacter sp.~~

Legionella pneumophila

~~Morganella morganii~~

~~Providencia spp.~~

~~Pseudomonas sp.~~

~~Serratia sp.~~

~~Stenotrophomonas maltophilia~~

Autres micro-organismes

Chlamydia trachomatis

~~Chlamydia pneumoniae~~

~~Chlamydia psittaci~~

~~Coxiella burnetii~~

~~Mycoplasma pneumoniae~~

Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.

§ Tous les staphylocoques résistants à la ~~méthicilline~~ sont résistants à l'amoxicilline/acide clavulanique.

§ Toutes les souches présentant une résistance à l'amoxicilline qui n'est pas médiée par les ~~bêta-lactamases~~ sont ~~résistant~~ à l'amoxicilline/acide clavulanique.

¹ Cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique peut ne pas convenir au traitement des Streptococcus ~~pneumoniae~~ résistants à la pénicilline.

² Des souches à sensibilité diminuée ont été signalées dans certains pays de l'UE avec une fréquence supérieure

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés pharmacocinétiques					
Absorption					
Les résultats pharmacocinétiques des études dans lesquelles l'amoxicilline/acide clavulanique a été administrée à des groupes de volontaires sains sous forme d'injection intraveineuse en bolus de 500 mg/100 mg ou de 1 000 mg/200 mg sont présentés ci-dessous.					
Paramètres pharmacocinétiques moyens (± ET)					
Injection intraveineuse en bolus					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Pic moyen (µg/ml)	T 1/2 (h)	ASC (h, mg/l)	Récupération urinaire (% 0 à 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Acide clavulanique					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg		28,5	0,9	27,9	63,8

AMX – amoxicilline, CA – acide clavulanique

Distribution

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines. Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3-0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été retrouvés dans la vésicule biliaire, les tissus abdominaux, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas correctement dans le liquide céphalo-rachidien.

Les études sur les animaux n'ont pas mis en évidence de rétention tissulaire significative de substances dérivées du médicament pour l'un ou l'autre des composants. L'amoxicilline, comme la plupart des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique peuvent également être détectées dans le lait maternel.

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans les urines sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans des quantités équivalant jusqu'à 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les fèces ainsi que sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que celle de l'acide clavulanique s'effectue par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'amoxicilline/acide clavulanique a une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/h chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 premières heures suivant l'administration d'une injection intraveineuse unique de 500/100 mg ou d'un bolus unique de 1 000/200 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire était de 50 à 85 % pour l'amoxicilline et de 27 à 60 % pour l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la plus grande quantité de médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique.

Age

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire chez les enfants âgés de 3 mois à 2 ans et chez les enfants plus âgés et les adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés) au cours de la première semaine de vie, l'intervalle d'administration ne doit pas dépasser deux administrations quotidiennes en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale. Les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée, il convient d'être prudent lors du choix de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la diminution de la fonction rénale. La réduction de la clairance du médicament est plus prononcée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, car une proportion plus élevée d'amoxicilline est excrétée par voie rénale.

Les doses en cas d'insuffisance rénale doivent donc éviter l'accumulation excessive d'amoxicilline tout en maintenant des niveaux adéquats d'acide clavulanique.

Insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique doivent être traités avec prudence et leur fonction hépatique doit être surveillée à intervalles réguliers.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicité à doses répétées réalisées chez le chien avec l'amoxicilline/acide clavulanique démontrent une irritation gastrique et des vomissements, ainsi qu'une décoloration de la langue.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g ou ses composants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucun

6.2. Incompatibilités

L'injection d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g par voie intraveineuse ne doit pas être mélangée à des produits sanguins, à d'autres liquides protéiques tels que des hydrolysats de protéines ou à des émulsions lipidiques intraveineuses. S'ils sont prescrits en même temps qu'un aminoglycoside, les antibiotiques ne doivent pas être mélangés dans la seringue, le récipient de liquide intraveineux ou le kit d'administration, car une perte d'activité de l'aminoglycoside peut survenir dans ces conditions.

Les solutions injectables d'amoxicilline et de clavulanate de potassium BP 1,2 g ne doivent pas être mélangé à des infusions contenant du glucose, du dextrane ou du bicarbonate.

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent USP Type I de 20 ml

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Inject Care Parenterals PVT. LTD Plot No 130, GIDC Vapi Vapi•396195,
État : Gujarat (INDE)

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06•mars•2019

11. DOSIMETRIE

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE