

MODULE 01	CLAVADec INJECTABLE 600 mg	<i>Amoxicilline et Acide Clavulanique Injectable 600 mg</i>
-----------	----------------------------------	---

1.3.8 OTHER ADMINISTRATIVE INFORMATION

BIOWAIVER APPLICATION FORM

Not Applicable

1.3.1 Information sur le produit.

1.4.1 Résumé des caractéristiques du produit.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT.

1.1 Nom (Inventé) du médicament.

Co-Amoxiclav BP 600 mg, Poudre pour injection

1.2 Teneur

Amoxicilline 500 mg

Clavulanate de potassium 100 mg

1.3 Forme galénique.

Poudre sèche pour injection (IV) (forme posologique liquide parentérale).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient :

Amoxicilline Sodique BP

Eq. à Amoxicilline 500 mg

Clavulanate de potassium USP

Eq. à l'Acide clavulanique 100 mg

Formule qualitative et quantitative

Sr. No	Ingrédients	Spécifications	Label Claim (mg)	Overages	Actual Qty/Vial (mg)
1.	Un mélange stérile d'amoxicilline sodique* et de clavulanate de potassium** (5:1)	BP	500/100	Nil	600

*L'amoxicilline sodique 1,063 mg équivaut approximativement à 1,0 mg d'amoxicilline.

** Clavulanate de potassium 1,191 mg équivalent approximativement à 1,0 mg d'acide clavulanique.

La quantité d'amoxicilline sodique et de clavulanate de potassium à prendre sur une base de dosage à 100 %.

Quantité réelle à utiliser après calcul du dosage d'amoxicilline trihydratée sur cette base.

3. FORME GALENIQUE.

Poudre sèche pour injection (forme posologique liquide parentérale).

Poudre de couleur blanc à blanchâtre remplie dans des flacons en verre incolore transparent, fermés avec des bouchons en caoutchouc bromo-butyle et scellée avec un joint F/O en aluminium coloré.

4. PARTICULARITÉS CLINIQUES.

4.1 Indications thérapeutiques.

La poudre de Co-Amoxiclav pour injection est indiquée pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (voir les sections 4.2, 4.4 et 5.1) :

- Infections graves de l'oreille, du nez et de la gorge (comme la mastoïdite, les infections péritonsillaires, l'épiglottite et la sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de signes et de symptômes systémiques graves)
- Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (diagnostic adéquat)
- Pneumonie acquise en communauté
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures d'animaux, abcès dentaire grave avec cellulite contagieuse
- Infections des os et des articulations, en particulier l'ostéomyélite
- Infections intra-abdominales
- Infections génitales féminines.

Prophylaxie contre les infections associées à des interventions chirurgicales majeures chez les adultes, telles que:

- Voies gastro-intestinales
- Cavité pelvienne
- Tête et cou
- Chirurgie des voies biliaires.

Il faudrait tenir compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration.

Posologie.

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

La dose de Co-Amoxiclav en poudre pour injection qui est choisie pour traiter une infection individuelle doit tenir compte de ce qui suit :

- Les agents pathogènes attendus et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir la section 4.4)
- La gravité et le siège de l'infection
- Âge, poids et fonction rénale du patient, comme indiqué ci-dessous.

L'utilisation d'autres présentations de la poudre de Co-Amoxiclav pour injection (p. ex., celles qui fournissent des doses plus élevées d'amoxicilline et/ou des rapports différents entre l'amoxicilline et l'acide clavulanique) doit être considérée comme nécessaire (voir les sections 4.4 et 5.1).

Cette poudre Co-Amoxiclav pour injection ou perfusion fournit une dose quotidienne totale 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 d'amoxicilline plus élevée est nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation intraveineuse de Co-Amoxiclav poudre pour injection afin d'éviter l'administration des doses quotidiennes inutilement élevées d'acide clavulanique.

La durée du traitement doit être déterminée par la réponse du patient. Certaines infections (par ex. ostéomyélite) nécessitent des périodes de traitement plus longues. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans examen (voir la section 4.4 concernant le traitement prolongé).

Il faudrait tenir compte des lignes directrices locales sur les fréquences posologiques appropriées pour l'amoxicilline/acide clavulanique.

Adultes et enfants ≥ 40 kg.

Pour le traitement des infections comme indiqué à la section 4.1 : 1000 mg / 200 mg toutes les 8 Heures

Pour la prophylaxie chirurgicale	Pour les procédures de moins d'une heure, la dose recommandée de Co-Amoxiclav poudre pour injection est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg administrée lors de l'induction de l'anesthésie (des doses de 2000 mg/200 mg peuvent être obtenues en utilisant une formulation intraveineuse alternative d'Augmentin). Pour les procédures d'une durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée de Co-Amoxiclav poudre pour injection est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg administrée lors de l'induction de l'anesthésie, avec jusqu'à 3 doses de 1000 mg/200 mg en 24 heures. Les signes cliniques évidents d'infection au cours de l'opération nécessiteront une thérapie intraveineuse ou orale post-opératoire
----------------------------------	---

Enfants < 40 kg.

Doses recommandées :

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

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire.

Insuffisance rénale.

Les ajustements posologiques sont basés sur la dose maximale recommandée d'amoxicilline.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine (CrCl) 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
CrCl < 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 (à mesure que les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique diminuent).

Enfants < 40 kg

CrCl : 10 à 30 ml/min	25 mg/5 mg par kg administrés toutes les 12 heures
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg par kg administré toutes les 24 heures
Hémodialyse	25 mg/5 mg par kg administrée toutes les 24 heures, plus une dose de 12,5 mg/2,5 mg par kg à la fin de la dialyse (les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique étant réduites).

Insuffisance hépatique

Administrer avec prudence et surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers (voir les sections 4.3 et 4.4).

Mode d'administration.

Co-Amoxiclav poudre pour Injection est utilisé par voie intraveineuse.

La poudre de Co-Amoxiclav pour injection peut être administrée soit par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 minutes directement dans une veine ou par un tube goutte-à-goutte ou par perfusion de 30 à 40 min. Co-Amoxiclav poudre pour injection ne convient pas à l'administration intramusculaire.

Les enfants de moins de 3 mois doivent recevoir Co-Amoxiclav poudre pour injection par perfusion uniquement.

Le traitement par Co-Amoxiclav poudre pour Injection peut être amorcé par l'utilisation d'une préparation intraveineuse et complété par une présentation orale appropriée, selon ce qui est jugé approprié pour le patient.

Pour les instructions sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la section 6.6.

4.3 Contre-indications.

Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou aux excipients énumérés à la section 6.1.

Antécédents d'une réaction d'hypersensibilité immédiate grave (p. ex., anaphylaxie) à un autre agent bêta-lactame (p. ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).

Antécédents de jaunisse/insuffisance hépatique attribuables à l'amoxicilline/acide clavulanique (voir la section 4.8).

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi particulières.

Avant de commencer le traitement par amoxicilline/acide clavulanique, il faut se renseigner soigneusement sur les réactions d'hypersensibilité antérieures à la pénicilline, aux céphalosporines ou à d'autres agents bêta-lactamines (voir les sections 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles (y compris des réactions anaphylactoïdes et cutanées indésirables graves) ont été signalées chez des patients traités 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, l'amoxicilline/acide clavulanique doit être interrompu et un traitement alternatif approprié doit être institué.

Dans le cas où il est prouvé qu'une infection est due à un organisme sensible à l'amoxicilline, il faut envisager de passer de l'amoxicilline/acide clavulanique à l'amoxicilline conformément aux directives officielles.

Cette présentation de la poudre de Co-Amoxiclav pour injection peut ne pas convenir lorsqu'il y a un risque élevé que les pathogènes présumés aient une résistance aux agents bêta-lactames qui n'est pas médiée par des bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Puisqu'il n'existe pas de données spécifiques pour T>CMI et que les données pour les présentations orales comparables sont à la limite, cette présentation (sans amoxicilline supplémentaire) pourrait ne pas convenir au traitement de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions peuvent survenir chez les patients qui ont une insuffisance rénale ou qui reçoivent des doses élevées (voir la section 4.8).

Il faut éviter l'amoxicilline/acide clavulanique si l'on soupçonne une mononucléose infectieuse puisque l'apparition d'une éruption morbilliforme a été associée à cette affection après l'utilisation de l'amoxicilline.

L'utilisation concomitante de l'allopurinol pendant le traitement à l'amoxicilline peut augmenter la probabilité de réactions allergiques cutanées.

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 une pustule peut être un symptôme de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir section 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt de Co-Amoxiclav Poudre pour injection et contre-indique toute administration subséquente d'amoxicilline.

L'amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir les sections 4.2, 4.3 et 4.8).

Des effets hépatiques ont été signalés principalement chez les hommes et les patients 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 les symptômes se manifestent habituellement pendant ou peu après le traitement, mais dans certains cas, ils peuvent ne

devenir apparents que plusieurs semaines après la fin du traitement. Elles sont habituellement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être graves et, dans des circonstances extrêmement rares, des décès ont été signalés. Ces effets se sont presque toujours manifestés chez les patients atteints d'une maladie sous-jacente grave ou qui prenaient des médicaments concomitants pouvant avoir des effets hépatiques (voir la section 4.8).

La 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 mortelle (voir la section 4.8). Par conséquent, il est important de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration d'antibiotiques.

En cas de colite associée aux antibiotiques, l'amoxicilline/acide clavulanique doit être immédiatement abandonnée, un médecin doit être consulté et un traitement approprié initié. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

L'évaluation périodique des fonctions du système organique, y compris la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique est recommandée pendant le traitement prolongé.

Une prolongation du temps de prothrombine a été rarement signalée chez les patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être effectuée lorsque des anticoagulants sont prescrits en même temps. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'anticoagulants oraux pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité (voir les sections 4.5 et 4.8).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance (voir la section 4.2).

Chez les patients dont le débit urinaire est réduit, la cristallurie a été observée très rarement, principalement par traitement parentéral. Lors de l'administration de fortes doses d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et un débit urinaire adéquats afin de réduire la possibilité de cristallinité d'amoxicilline. Chez les patients qui ont un cathéter vésical, il faut vérifier régulièrement la perméabilité (voir la section 4.9).

Pendant le traitement à l'amoxicilline, les méthodes enzymatiques d'oxydase du glucose doivent être utilisées chaque fois que l'on effectue des tests de détection de 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 la Co-Amoxiclav poudre pour injection peut causer une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine par les membranes des globules rouges, ce qui conduit à un test de Coombs faussement positif.

Il y a eu des rapports de résultats positifs à l'aide du test Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique qui ont par la suite été trouvés exempts d'infection à l'Aspergillus. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranos non sporigènes ont été signalées avec le test Platelia Aspergillus EIA de Bio-Rad Laboratories. Par conséquent, les résultats positifs chez les patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

500 mg/100 mg de poudre pour solution injectable ou perfusion

- Ce médicament contient 31,4 mg (1,4 mmol) de sodium par flacon. À prendre en considération par les patients suivant une alimentation contrôlée au sodium.
- Ce médicament contient 19,6 mg (0,5 mmol) de potassium par flacon. À prendre en considération par les patients ayant une insuffisance rénale ou les patients suivant un régime potassique contrôlé.

1000 mg/200 mg de poudre pour solution injectable ou perfusion

- Ce médicament contient 62,9 mg (2,7 mmol) de sodium par flacon. À prendre en considération par les patients suivant une alimentation contrôlée au sodium.
- Ce médicament contient 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par flacon. À prendre en considération par les patients ayant une insuffisance rénale ou les patients suivant un régime potassique contrôlé.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction.

Anticoagulants oraux.

Les anticoagulants oraux et les antibiotiques à base de pénicilline ont été largement utilisés dans la pratique sans rapport d'interaction. Cependant, dans la littérature, il y a des cas d'augmentation du ratio international normalisé chez les patients maintenus sur acenocoumarol ou warfarine et suivant une cure d'amoxicilline. Si la co-administration est nécessaire, le temps de prothrombine ou le rapport international normalisé doit être soigneusement surveillé avec l'ajout ou le retrait d'amoxicilline. De plus, il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'anticoagulants oraux (voir les sections 4.4 et 4.8).

Méthotrexate.

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion du méthotrexate, ce qui pourrait accroître 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 taux sanguins d'amoxicilline, mais pas d'acide clavulanique.

Mofétil de mycophénolate.

Chez les patients recevant du mofétil de mycophénolate, on a signalé une réduction de la concentration d'acide mycophénolique (AMP) métabolite actif d'environ 50% après le début de la prise orale d'amoxicilline et d'acide clavulanique. Il se peut que le changement de taux avant la dose ne représente pas fidèlement les changements dans l'exposition globale aux AMP. Par conséquent, une modification de la dose de mofétil mycophénolate ne doit normalement pas être nécessaire en l'absence de preuves cliniques de dysfonctionnement du greffon.

Cependant, une surveillance clinique étroite doit être effectuée pendant l'association et peu après le traitement antibiotique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement.

Grossesse.

Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir la section 5.3). Des données limitées sur l'utilisation de l'amoxicilline/acide clavulanique pendant la grossesse chez les humains n'indiquent pas un risque accru de malformations congénitales. Dans une seule étude menée chez des femmes atteintes d'une rupture prématurée de la membrane fœtale, on a signalé que le traitement prophylactique à l'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 elle est jugée essentielle par le médecin.

Allaitement.

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, la diarrhée et l'infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité, de sorte que l'allaitement pourrait devoir être interrompu. La possibilité de sensibilisation doit être prise en compte. L'amoxicilline/acide clavulanique ne doit être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation des avantages/risques par le médecin responsable.

4.7 Effets sur la capacité à conduire et d'utiliser des machines.

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et d'utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, des effets indésirables peuvent se produire (p. ex., réactions allergiques, étourdissements, convulsions), ce qui peut influencer sur la capacité à conduire et d'utiliser des machines (voir la section 4.8).

4.8 Effets indésirables.

Les effets indésirables aux médicaments (EIM) les plus fréquemment signalées sont la diarrhée, les nausées et les vomissements.

Les EIM dérivées des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation avec Augmentin, triées par classe du système d'organe MedDRA sont énumérées ci-dessous.

Les terminologies suivantes ont été utilisées pour classer l'occurrence d'effets indésirables.

Très Fréquent (1/10).

Fréquent (1/100 à <1/10).

Peu Fréquent (1/1 000 à <1/100).

Rare (1/10 000 à <1/1 000).

Très rare (<1/10000).

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

<u>Infections et infestations</u>	
Candidose de la muqueuse	Fréquent
Prolifération excessive d'organismes non sensibles	Inconnu
<u>Troubles du sang et du système lymphatique</u>	

Leucopénie réversible (y compris la neutropénie)	Rare
Thrombopénie	Rare
Agranulocytose réversible	Inconnu
Anémie hémolytique	Inconnu
Prolongation du temps de saignement et temps de prothrombine ¹	Inconnu
<u>Troubles du système immunitaire¹⁰</u>	
Œdème angioneurotique	Inconnu
Anaphylaxie	Inconnu
Syndrome de maladie sérique	Inconnu
Vascularite hypersensible	Inconnu
<u>Troubles du système nerveux</u>	
Vertige	Peu fréquent
Mal de tête	Peu fréquent
Hyperactivité réversible	Inconnu
Convulsions ²	Inconnu
Méningite aseptique	Inconnu
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>	
Diarrhée	Fréquent
Nausées ³	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques ⁴	Inconnu
Langue noire	Inconnu
Décoloration des dents ¹¹	Inconnu
<u>Troubles hépatobiliaires</u>	
Hausse de l'AST et/ou de l'ALT ⁵	Peu fréquent
Hépatite ⁶	Inconnu

Ictère cholestatique ⁶	Inconnu
<u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> ⁷	
Éruption cutanée	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème multiforme	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Inconnu
Nécrolyse épidermique toxique	Inconnu
Dermatite exfoliative bulleuse	Inconnu
Pustulose aiguë généralisée de l'exanthème (AGEP) ⁹	Inconnu
<u>Troubles rénaux et urinaires</u>	
Néphrite interstitielle	Inconnu
Cristallurie ⁸	Inconnu
<p>¹ Voir la section 4.4</p> <p>² Voir la section 4.4</p> <p>³ Au site d'injection</p> <p>⁴ Y compris la colite pseudomembraneuse et la colite hémorragique (voir section 4.4)</p> <p>⁵ Une augmentation modérée de l'AST et/ou de l'ALT a été observée chez les patients traités par des antibiotiques de classe bêta-lactame, mais l'importance de ces résultats reste inconnue.</p> <p>⁶ Ces événements ont été notés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir la section 4.4).</p> <p>⁷ En cas de réaction de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir section 4.4).</p> <p>⁸ Voir la section 4.9</p> <p>⁹ Voir la section 4.4</p> <p>¹⁰ Voir les sections 4.3 et 4.4</p>	

Déclaration des effets indésirables présumés.

Il est important de signaler les effets indésirables soupçonnés après l'autorisation du médicament. Il permet un suivi continu de l'équilibre avantages/risques du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable présumé par l'intermédiaire du Yellow Card Scheme à l'adresse www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Surdose.

Symptômes et signes de surdosage.

Les symptômes gastro-intestinaux et la perturbation de l'équilibre des liquides et des électrolytes peuvent être évidents. On a observé une cristallinité d'amoxicilline qui, dans certains cas, a entraîné une insuffisance rénale (voir la section 4.4).

Des convulsions peuvent survenir chez les patients ayant une fonction rénale altérée ou chez ceux qui reçoivent des doses élevées.

L'amoxicilline s'est précipitée dans les cathéters de la vessie, principalement après l'administration de fortes doses par voie intraveineuse. Une vérification régulière de la perméabilité doit être maintenue (voir la section 4.4).

Traitement de l'intoxication

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent être traités de façon symptomatique, en portant l'attention à l'équilibre eau/électrolyte.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

Groupe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris les inhibiteurs bêta-lactamase; Code ATC : J01CR02.

Mécanisme d'action.

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique bêta-lactame) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent appelées protéines liant la pénicilline, PBPs) dans la voie biosynthétique de peptidoglycane bactérienne, qui est un composant structurel intégral de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse peptidoglycane conduit à l'affaiblissement de la paroi cellulaire, qui est généralement suivie par la lyse cellulaire et la mort.

L'amoxicilline est sensible à la dégradation par les bêta-lactamases produites par des bactéries résistantes et, par conséquent, le spectre d'activité de l'amoxicilline à lui seul ne comprend pas les organismes qui produisent ces enzymes.

L'acide clavulanique est un bêta-lactame structurellement lié aux pénicillines. Il inactive certaines enzymes bêta-lactamase, empêchant ainsi l'inactivation de l'amoxicilline.

L'acide clavulanique seul n'exerce pas un effet antibactérien cliniquement utile.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Mécanismes de résistance.

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 des mécanismes des pompes à efflux peut causer ou contribuer à la résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries Gram négatif.

Points rupture

Les points de rupture des CMI pour l'amoxicilline/l'acide clavulanique sont ceux du Comité européen des essais de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST).

Organisme	Limite de sensibilité (µg/ml)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylococcie à coagulase négative ²	≤ 0.25		> 0.25
Entérocoque ¹	≤ 4	8	> 8
Entérocoque A, B, C, G5	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Anaérobies Gram négatif ¹	≤ 4	8	> 8
Anaérobies Gram positif ¹	≤ 4	8	> 8
Points de rupture non liés aux espèces ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Les valeurs rapportées concernent les concentrations d'amoxicilline. Aux fins des essais 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 rupture dans le tableau sont basées sur les points rupture de l'ampicilline.

⁴ Le point de rupture résistant de R>8 mg/l garantit que tous les isolats dotés de mécanismes de résistance sont déclarés résistants.

⁵ Les valeurs des points de rupture dans le tableau sont fondées sur les points de rupture de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces, et des informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement des infections graves. Au besoin, il faut demander l'avis d'experts lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est douteuse.

Espèces Aérobie généralement sensibles

Micro-organismes gram positifs

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (sensibles à la méticilline)[£]

Coagulase-negative *staphylococci* (sensibles à la méticilline)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes et autre *streptococci* beta-hémolytique

Groupe de *Streptococcus viridans*

Micro-organismes aérobies à Gram négatif

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

micro-organismes anaérobies

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser problème

Micro-organismes aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium[§]

Micro-organismes aérobies à Gram négatif

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Organismes intrinsèquement résistants Micro-organismes aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Autres micro-organismes

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

[§] Susceptibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme de résistance acquis.

^éTous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'amoxicilline/acide clavulanique

[§]Toutes les souches ayant une résistance à l'amoxicilline qui n'est pas médiée par les bêta-lactamases sont résistantes à l'amoxicilline/acide clavulanique.

¹ Cette présentation de l'amoxicilline/acide clavulanique peut ne pas convenir au traitement de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (voir les sections 4.2 et 4.4).

² Des souches moins sensibles ont été signalées dans certains pays de l'UE avec une fréquence supérieure à 10%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques.

Absorption

Les résultats pharmacocinétiques des études dans lesquelles de l'amoxicilline/acide clavulanique a été administré à des groupes de volontaires sains sous forme de 500 mg/100 mg ou de 1000 mg/200 mg par injection intraveineuse en bolus sont présentés ci-dessous :

Paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm SD).					
Injection de bolus intraveineux					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Concentration sérique maximale moyenne (μ g/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	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 total 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 l'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 synoviaux et péritonéaux, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas correctement dans le liquide céphalorachidien.

D'après les études sur les animaux, il n'y a aucune preuve d'une rétention importante des tissus du matériel dérivé 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 (voir la section 4.6).

Il a été démontré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique franchissent la barrière placentaire (voir la section 4.6).

Biotransformation.

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

Élimination.

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est par le rein, tandis que pour l'acide clavulanique, elle se fait par les 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 dans l'urine pendant les 6 premières heures après l'administration d'une seule injection intraveineuse de 500/100 mg ou d'une seule injection intraveineuse de 1000/200 mg. Diverses études ont révélé 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 dans les 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 (voir la section 4.5).

Age.

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire pour les enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans et les enfants et les adultes plus âgés. Pour les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés) dans la première semaine de vie, l'intervalle d'administration ne doit pas dépasser deux fois l'administration quotidienne en raison de l'immaturation de la voie rénale d'élimination. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, il convient de choisir la dose avec soin 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 des médicaments est plus prononcée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, car une plus grande proportion d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. Les doses d'insuffisance rénale doivent donc

empêcher l'accumulation induite d'amoxicilline tout en maintenant des taux adéquats d'acide clavulanique (voir la section 4.2).

Insuffisance hépatique.

Les patients souffrant de troubles hépatiques doivent être traités avec prudence et leur fonction hépatique doit être surveillée à intervalles réguliers.

5.3 Données précliniques sur l'innocuité

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour les humains, d'après les études de pharmacologie d'innocuité, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction.

Les études de toxicité à doses répétées effectuées chez les chiens avec l'amoxicilline/acide clavulanique démontrent une irritation gastrique et des vomissements, et la langue décolorée.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'amoxicilline/l'acide clavulanique ou ses composants.

6. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés au point 6.6.

Co-Amoxiclav poudre pour injection intraveineuse ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins, d'autres fluides protéiques tels que des hydrolysats de protéines ou avec 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 l'ensemble de donner parce que la perte d'activité de l'aminoglycoside peut se produire dans ces conditions.

La poudre de Co-Amoxiclav pour solutions injectables ne doit pas être mélangée avec des perfusions contenant du glucose, du dextran ou du bicarbonate.

6.3 Durée de conservation

Poudre en flacons

2 ans

Flacons reconstitués (pour injection intraveineuse ou avant dilution pour perfusion).

La solution reconstituée (1 flacon avec 20 ml d'eau pour injections Ph.Eur.) doit être utilisée ou diluée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit frais et sec. Protéger de la lumière.

Garder les médicaments hors de portée des enfants.

Mode d'emploi : Dissoudre le contenu dans 20 ml d'eau stérilisée pour injections BP et la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.5 Nature et contenu du conditionnement

Co-Amoxiclav 1.2 g injectable est disponible dans des flacons en verre transparent de 20ml et de l'eau stérilisée pour les injections BP de 20ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

La préparation contient de la pénicilline.

7. Conditions de stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25°C. Protégez de la lumière et de l'humidité

8. DEMANDEUR

TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ZRENIE HEALTHCARE PRIVATE LIMITED

B-1208, West Gate, Nr. YMCA Club,

SG Highway, Makarba, Ahmedabad,

380051, Gujarat, India

ADRESSE DU SITE DE FABRICATION

Aqua Vitoe Laboratories

Plot No.04, Vill. Kunjhal,

Near Jharmajri, Baddi,

Distt. Solan (HP)