

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2002

AUGMENTIN 1g/200 mg ADULTES, poudre et solvant pour solution injectable (IV)

Flacon + ampoule - B/1

AUGMENTIN 1g/200 mg ADULTES, poudre pour solution injectable (IV)

Flacon - B/10

AUGMENTIN 2g/200 mg ADULTES, poudre pour solution injectable (IV)

Flacon - B/10

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Amoxicilline
Acide clavulanique

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 4 juin 1985, 27 décembre 1996, 6 mars 2002

Modification des conditions d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de la spécialité :

AUGMENTIN 1g/200mg ADULTES, poudre et solvant pour solution injectable (IV)

Modification des conditions d'inscription sur la liste agréées aux collectivités et divers services publics des spécialités :

- AUGMENTIN 1g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable (IV),
- AUGMENTIN 2g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable (IV).

Motif de la demande :

Extension d'indications à la prophylaxie des infections post-opératoires lors des gastrostomies endoscopiques percutanées (rectificatif d'AMM du 6 mars 2002)

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Amoxicilline
Acide clavulanique

1.2. Originalité

L'association amoxicilline/acide clavulanique est le seul antibiotique de la famille des Pénicillines indiqué dans la prophylaxie des infections post-opératoires lors des gastrostomies endoscopiques percutanées.

1.3. Indication(s)

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles il a donné lieu et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment à certaines situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles. Sur ces bases, ce médicament présente un intérêt tout particulier dans les indications suivantes :

- respiratoires basses,
 - O.R.L.,
 - gynécologiques,
 - digestives et intra-abdominales, en particulier péritonites,
 - rénales et urogénitales,
 - septicémiques, endocardiques,
 - cutanées et des tissus mous,
 - ostéoarticulaires,
- à l'exclusion des méningites.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte en prophylaxie des infections post-opératoires :

- des gastrostomies endoscopiques percutanées,
- en chirurgie digestive sous-mésocolique,
- en chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé.

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

1.4. Posologie

Voie intraveineuse stricte.
Ne pas administrer par voie IM.

Elle est exprimée, par convention, en amoxicilline.

ADULTES

Chez les sujets aux fonctions rénales normales

- Posologie usuelle : 1 g, 2 à 4 fois par jour en I.V. directe très lente ou en perfusion rapide.
- Dans les septicémies et les infections sévères, la posologie peut être portée à 6 g/jour et même jusqu'à 12 g/jour,
SANS JAMAIS DÉPASSER POUR L'ADULTE : 200 mg d'acide clavulanique par injection et 1 200 mg d'acide clavulanique par jour :
- jusqu'à 6 g/jour, utiliser le dosage 1g/200mg.
- de 6g à 12 g/jour, utiliser le dosage 2g/200mg.

Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie :

- une dose de 2g/200mg (ou 1g/200mg + 1 g amoxicilline) à l'induction anesthésique
- suivie d'une réinjection d'une dose de 1g/200 mg 2 heures après.

Pour la chirurgie digestive, la durée de l'antibioprophylaxie ne doit pas excéder celle de l'intervention. Dans le cas des gastrostomies endoscopiques percutanées, la durée de l'intervention n'excédant pas 2 heures, aucune réinjection n'est nécessaire.

Pour la chirurgie carcinologique ORL, l'antibioprophylaxie peut durer 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures, selon une administration d'1 gramme 2 à 4 fois par jour.

Chez les sujets insuffisants rénaux

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
Supérieure à 30 ml/mn	Pas d'adaptation nécessaire
Entre 10 et 30 ml/mn	Dose initiale 1 g, puis 500 mg toutes les 12 heures, soit 1/2 flacon de 1g/200 mg
Inférieure à 10 ml/mn	Dose initiale 1 g puis 500 mg/jour

Hémodialyse : dose initiale 1 g, puis 500 mg/jour avec une dose supplémentaire de 500 mg après la dialyse.

Ne pas administrer plus de 1g/200 mg en IV directe.

Pour administrer 2g/200 mg par perfusion, utiliser le dosage 2g/200 mg.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2001)

J	Antiinfectieux généraux à usage systémique
01	Antibactériens à usage systémique
C	Bêtalactamines : pénicillines
R	Association de pénicillines, inhibiteurs de bêtalactamines inclus
02	Amoxicilline et inhibiteurs d'enzymes

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Céfazoline :

CEFACIDAL 2g, lyophilisat et solution pour préparation injectable
KEFZOL 1g, poudre et solution pour préparation injectable
CEFAZOLINE QUALIMED 1g/5ml, 2g/10ml, poudre et solution pour préparation injectable
CEFAZOLINE QUALIMED 2g, poudre pour solution injectable
CEFAZOLINE FLAVELAB 1g, poudre pour solution injectable
CEFAZOLINE MERCK 1g, poudre pour solution injectable
CEFAZOLINE PANPHARMA 1g/5ml et 2g/10ml, poudre et solution pour usage parentéral

Céfoxitine - MEFOXIN 1g et MEFOXIN 2g, poudre pour solution injectable

Ces spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Association clindamycine + aminoside en cas d'allergie aux bêtalactamines

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'amoxicilline/acide clavulanique versus placebo

Etude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, réalisée en double aveugle. 106 patients présentant une dysphagie sévère nécessitant une intervention de gastrostomie endoscopique percutanée ont été randomisés.

Une administration unique d'amoxicilline/acide clavulanique 2g ou de placebo a été réalisée en intraveineuse 30 minutes avant le geste endoscopique.

Les patients ont été suivis au moins 7 jours. La région péristomiale était examinée tous les jours. Le diagnostic d'infection péristomiale reposait sur le score de Jain > 8 (érythème, induration, exsudation) ou la mise en évidence microscopique d'une suppuration. L'infection était considérée comme cliniquement importante si un geste chirurgical ou un antibiotique par voie systémique étaient requis.

L'analyse en ITT a été réalisée chez 93 patients (46 amoxicilline/acide clavulanique, 47 placebo) :

	Amoxicilline/ac. clavulanique N (%)	Placebo N (%)	p
Infection	10 (22)	31 (66)	s
Péristomiale	7 (15)	21 (47)	s
importante	1 (2)	12 (26)	s
mineure	6 (13)	9 (19)	ns
Autre	3 (7)	10 (21)	ns

L'analyse en PP a été réalisée chez 84 patients (41 amoxicilline/acide clavulanique, 43 placebo) :

	Amoxicilline/ac. clavulanique N (%)	Placebo N (%)	p
Infection	8 (20)	28 (65)	s
Péristomiale	6 (15)	19 (44)	s
importante	1 (2)	11 (26)	s
mineure	5 (13)	8 (19)	ns
Autre	2* (5)	9** (21)	s

* infections urinaires

** infections urinaires (4), pneumonies (3), bactériémies (1), fièvre inexpliquée (1)

Pour toutes les infections péristomiales, il existait un écoulement purulent au niveau de la plaie. Une analyse bactériologique des prélèvements réalisés dans les 7 jours postopératoires a été réalisée :

	Amoxicilline/ac. clavulanique	Placebo
Bactéries isolées		
Staphylococcus aureus	0	1
Streptococci	0	4
Bactérie Gram négatif	0	3
Polymicrobien ou mixte	3	2
Culture négative	3	9

La tolérance a été satisfaisante.

3.2. Conclusion

La prophylaxie par administration intraveineuse unique de 2 g d'amoxicilline/acide clavulanique diminue le nombre d'infections péristomiales et le nombre de reprise chirurgicale et/ou le nombre d'antibiothérapie dans les 7 jours qui suivent la gastrostomie endoscopique percutanée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge actuelle de la prophylaxie des infections post-opératoires lors des gastrostomies endoscopiques percutanées.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les gastrostomies endoscopiques percutanées appartiennent à la chirurgie sus-mésocolique. En terme de risque infectieux, elles sont considérées comme une chirurgie propre contaminée pour laquelle la prophylaxie est indiquée selon les recommandations de la conférence de consensus de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) réactualisées en 1999.

Actuellement, pour la chirurgie gastro-duodénale (y compris la gastrostomie endoscopique) l'antibiotique recommandé est la céfazoline ou, en cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'association clindamycine - gentamicine.

4.4. Population cible

En 1999, 5793 gastrostomies ont été recensées dans les bases publiques et privées du P.M.S.I.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux AUGMENTIN 1g/200 mg ADULTES, poudre et solvant pour solution injectable (IV) dans l'indication prophylaxie des infections post-opératoires lors des gastrostomies endoscopiques percutanées

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour les présentations suivantes :

- AUGMENTIN 1g/200 mg ADULTES, poudre pour solution injectable (IV)

- AUGMENTIN 2g/200 mg ADULTES, poudre pour solution injectable (IV),

dans l'indication prophylaxie des infections post-opératoires lors des gastrostomies endoscopiques percutanées

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescriptions.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%