

AVIS DE LA COMMISSION

5 mai 2004

AUGMENTIN 1g/200mg ADULTE POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE (IV)

Boîte de 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant (20 mL)

AUGMENTIN 1g/200mg ADULTE POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE (IV)

Boîte de 10 flacons

AUGMENTIN 2g/200mg ADULTE POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE (IV)

Boîte de 10 flacons

Laboratoires GlaxoSmithKline

Amoxicilline, acide clavulanique

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : AMM du 4 juin 1985, rectificatif du 3 juin 2003.

Motif de la demande :

Extension d'indication à la prophylaxie des infections post-opératoires au cours des cholécystectomies (rectificatif d'AMM du 3 juin 2003)

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), boîte de 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant

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

- AUGMENTIN 1g/200mg ADULTES, poudre et solvant pour solution injectable (IV), boîte de 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant,
- AUGMENTIN 1g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable (IV), boîte de 10 flacons,
- AUGMENTIN 2g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable (IV), boîte de 10 flacons.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

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 au cours des cholécystectomies.

1.3. Indications

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 gastrotomies endoscopiques percutanées,
- des cholécystectomies,
- 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 1200 mg d'acide clavulanique par jour :
 - jusqu'à 6 g/jour, utiliser le dosage 1 g/200 mg.
 - de 6 g à 12 g/jour, utiliser le dosage 2 g/200 mg.
- Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie :
 - une dose unique de 2 g/200 mg (ou 1 g/200 mg + 1 g amoxicilline) à l'induction anesthésique
 - suivie d'une réinjection d'une dose de 1 g/200 mg si l'intervention dure plus de 4 heures.

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.

Par contre, pour la chirurgie carcinologique ORL, l'antibioprophylaxie peut durer 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures selon une administration de 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 1 g/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.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

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

Médicaments indiqués en prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie digestive :

Céfazoline :

- CEFACIDAL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable IV
- CEFACIDAL 2 g, poudre et solvant pour solution injectable IV
- CEFAZOLINE FLAVELAB 1 g, poudre et solvant pour solution injectable IV
- CEFAZOLINE MERCK 1 g, poudre et solvant pour solution injectable IV
- CEFAZOLINE MERCK 2 g, poudre et solvant pour solution injectable IV
- CEFAZOLINE PANPHARMA 1 g, poudre et solvant pour solution injectable IV
- CEFAZOLINE PANPHARMA 2 g, poudre et solvant pour solution injectable IV

Céfotétan :

- APACEF 1 g, poudre et solvant pour solution injectable IV

Céfoxitine :

- CEFOXITINE PANPHARMA 1 g, poudre pour solution injectable IV
- CEFOXITINE PANPHARMA 2 g, poudre pour solution injectable IV
- MEFOXIN 1g, poudre pour solution injectable IV
- MEFOXIN 2g, poudre pour solution injectable IV

Association clindamycine – gentamycine en cas d'allergie aux bêtalactamines :

Clindamycine :

- DALACINE 600 mg, solution injectable IM et pour perfusion IV
- DALACINE 900 mg, solution injectable IM et pour perfusion IV

Gentamycine :

- GENTALLINE 10 mg/mL solution injectable IM et pour perfusion IV
- GENTALLINE 40 mg/2mL solution injectable IM et pour perfusion IV
- GENTALLINE 80 mg/2mL solution injectable IM et pour perfusion IV
- GENTALLINE 160 mg/2mL solution injectable IM/IV

Ces spécialités sont réservées à l'usage hospitalier.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études prospectives anciennes ont évalué l'association amoxicilline/acide clavulanique dans l'antibioprophylaxie des cholécystectomies par laparotomie :

- Etude de El Mufti, 1988
- Etude de Kriege, 1992

Une étude a évaluée l'association amoxicilline/acide clavulanique dans l'antibioprophylaxie des cholécystectomies par laparoscopie : étude Coeliaug

3.1. Etude de El Mufti, 1988

Etude prospective ouverte versus céfotaxime réalisée chez 100 patients répartis en 2 groupes de 50 patients devant subir une cholécystectomie par laparotomie pour lithiase biliaire. Les facteurs de risque d'infection biliaire (obésité, diabète, ictère) étaient présents chez moins de 50% des patients.

Les patients ont reçu une injection IV unique d'amoxicilline/acide clavulanique (1,2 g) 2 heures avant l'incision ou 3 injections IV de 2 g de céfotaxime juste avant l'intervention puis 6 et 12 heures après la première injection.

Le suivi des patients était de 8 jours.

Incidence et localisation des infections post-opératoires

Infections	Amoxicilline/acide clavulanique n=50	Céfotaxime n=50
Abcès de paroi	0	1 (2%)
Cutanées locales	1 (2%)	2 (4%)
Total	1 (2%)	3 (6%)

L'hyperthermie post-opératoire a durée en moyenne 1,7 jour pour le groupe amoxicilline/acide clavulanique et 2,3 jours pour le groupe céfotaxime.

Un prélèvement de bile per-opératoire a été réalisé chez tous les patients. L'analyse de ces prélèvements a mis en évidence une culture positive chez 14% des patients (seules les bactéries aérobies ont été identifiées), les germes étant également répartis entre les 2 groupes : *E.coli* (8 patients), *Klebsiella* (4 patients), et *Proteus* (2 patients).

Compte tenu des critiques méthodologiques pouvant être émises, cette étude ne permet pas d'évaluer l'efficacité de l'amoxicilline/acide clavulanique dans la prophylaxie des infections en chirurgie biliaire.

3.2. Etude de Krige, 1992

Etude prospective randomisée versus céfamandole réalisée en simple aveugle chez 150 patients devant subir une cholécystectomie par laparotomie et présentant au moins un facteur de risque d'infection des voies biliaires (âge supérieur à 70 ans,

urgence, ictère, diabète, obésité, lithiase de la voie biliaire) . Les patients ont été répartis en deux groupes parallèles de 75 sujets.

Les patients ont reçu une injection IV d'amoxicilline/acide clavulanique (1,2 g) 30 minutes avant l'intervention puis 8 heures et 16 heures après cette première injection ou 4 injections IV de 1 g de céfamandole une injection avant l'intervention puis une injection toutes les 6 heures.

Le critère principal était la survenue d'infection abdomino-pariétale. Un suivi de 30 jours a été mis en place. Les infections pariétales étaient définies par un écoulement de pus macroscopique, un écoulement non purulent avec culture bactérienne positive, un érythème de plus de 5 mm ou un écoulement purulent au niveau des drains.

Incidence et localisation des infections post-opératoires

Localisation	Augmentin (n=75)	Céfamandole (n=75)
Infection pariétale	4 (5,3%)	4 (5,3%)
Infection des drains	2 (2,6%)	5 (6,6%)
Abcès sous phrénique	1 (1,3%)	0
Total	7 (9%)	9 (12%)

Un prélèvement de bile per-opératoire a été réalisé chez tous les patients.

La culture de la bile est positive chez 56% des patients (126 isolats) et les germes isolés ont été :

- Entérocoques, 37%
- *E. coli*, 34%
- Anaérobies (*Clostridium sp.* et *Bacteroides sp.*), 6%.

Cette étude a montré une efficacité similaire de l'amoxicilline/acide clavulanique et du céfamandole sur les infections pariétales. Le nombre d'infection au niveau des drains est plus élevé sous céfamandole. Un abcès sous-phrénique a été rapporté sous amoxicilline/acide clavulanique.

3.3. Etude Coeliaug

Etude comparative, multicentrique, randomisée, ouverte, versus céfuroxime. 246 patients devant subir une cholécystectomie par voie coelioscopique pour lithiase biliaire et présentant au moins deux facteurs de risque d'infection des voies biliaires ont été randomisés et répartis en deux groupes parallèles : un groupe amoxicilline/acide clavulanique et un groupe céfuroxime .

Les patients ont reçu une injection d'amoxicilline/acide clavulanique (2 g) ou de céfuroxime (1,5 g) en perfusion de 30 minutes avant l'intervention.

Le critère principal d'évaluation était le nombre de patients ayant présenté au moins une infection post-opératoire

- soit une infection abdomino-pariétale ou bactériémie durant les 30 jours après l'intervention

- soit une infection urinaire ou broncho-pulmonaire durant les 3 premiers jours après l'intervention.

L'analyse en ITT a été réalisée chez 235 patients

	Amoxicilline/acide clavulanique (n= 120)	Céfuroxime (n= 115)	p
Nombre de patient présentant au moins une infection	19 (15,8%)	13 (11,3%)	0,31

L'analyse en PP a été réalisée chez 229 patients

	Amoxicilline/acide clavulanique (n = 115)	Céfuroxime (n = 114)	p
Nombre de patients présentant au moins une infection	18 (15,6%)	12 (10,5)	0,25

L'analyse de l'incidence des infections post-opératoire n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.

Un prélèvement de bile per-opératoire a été réalisé chez tous les patients.

La culture de la bile est positive chez 13% des patients et les germes isolés sont :

- cocci gram +, 55%
- entérobactéries, 45%

Les germes retrouvés dans la bile correspondent au spectre de la formulation amoxicilline/acide clavulanique

La tolérance à l'association amoxicilline/acide clavulanique au cours de ces essais cliniques a été satisfaisante .

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital 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 par cette spécialité 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 au cours des cholécystectomies.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les cholécystectomies 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 biliaire l'antibiotique recommandé est la céfazoline ou, en cas d'allergie aux bêtalactamines, l'association clindamycine - gentamicine.

4.4. Population cible

En 2001, 25 700 actes de cholécystectomies ont été recensés dans l'ensemble des bases nationales du P.M.S.I.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics des spécialités AUGMENTIN 1g/200mg ADULTES, poudre et solvant pour solution injectable (IV), AUGMENTIN 1g/200mg ADULTES poudre pour solution injectable (IV), AUGMENTIN 2g/200mg ADULTES poudre pour solution injectable (IV) dans l'extension d'indication.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de la spécialité AUGMENTIN 1g/200mg ADULTES, poudre et solvant pour solution injectable (IV) dans l'extension d'indication.

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%