

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. Nom du médicament

- GAMOK

500mg/100 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion (IV)

- GAMOK

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

2. Composition qualitative et quantitative

- Chaque flacon contient de l'amoxicilline sodique équivalent à 500 mg d'amoxicilline et du clavulanate de potassium équivalent à 100 mg d'acide clavulanique.

- Chaque flacon contient de l'amoxicilline sodique équivalente à 1000 mg d'amoxicilline et du clavulanate de potassium équivalent à 200 mg d'acide clavulanique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Flacons contenant une poudre blanche ou presque blanche.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

GAMOK est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants:

- Infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge (telles que mastoïdite, infections péritonsillaires, épiglottite et sinusite accompagnées de signes et de symptômes systémiques sévères)
- Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (diagnostic adéquat)
- Pneumonie acquise dans la communauté
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier la cellulite, les piqûres d'animaux, les abcès dentaires sévères avec cellulite propagation.
- Infections osseuses et articulaires, en particulier ostéomyélite
- Infections intra-abdominales
- Les infections génitales féminines

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

- Tube digestif
- Cavité pelvienne
- Tête et cou
- Chirurgie des voies biliaires

Il convient de tenir compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée d'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 exprimées en termes de composant individuel.

-Posologie

La dose d'Amoxicilline Sodium et de Clavulanate Potassium pour l'Injection qui est choisie pour traiter une infection individuelle devrait prendre en compte:

- Les pathogènes attendus et leur susceptibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4)
- La sévérité 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 d'amoxicilline sodique et de potassium de clavulanate pour injection (par exemple celles qui fournissent des doses plus élevées d'amoxicilline et / ou des rapports différents d'amoxicilline à l'acide clavulanique) doit être considérée comme nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Cette poudre d'amoxicilline / acide clavulanique pour solution injectable ou pour 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 plus élevée d'amoxicilline est nécessaire, il est recommandé d'utiliser une autre formulation intraveineuse d'amoxicilline sodique et de potasse de clavulanate pour injection afin d'éviter l'administration de doses quotidiennes inutilement élevées d'acide clavulanique.

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

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

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Pour le traitement des infections comme indiqué dans la section 4.1: 1000 mg / 200 mg toutes les 8 heures.

Pour une prophylaxie chirurgicale	Pour les procédures de moins de 1 heure, la dose recommandée est de 1000 mg / 200 mg à 2000 mg / 200 mg administrée à l'induction de l'anesthésie (des doses de 2000 mg / 200 mg peuvent être obtenues en utilisant une autre formulation intraveineuse d'amoxicilline sodique et Clavulanate Potassium pour Injection). Pour les interventions de plus d'une heure, la dose recommandée est de 1000 mg / 200 mg à 2000 mg / 200 mg administrée à l'induction de l'anesthésie, avec jusqu'à 3 doses de 1000 mg / 200 mg en 24 heures. Des signes cliniques clairs d'infection à l'opération nécessiteront un traitement normal par voie intraveineuse ou par voie orale post-opératoire.
--	---

Population pédiatrique

Enfants <40 kg

Doses recommandées:

- Enfants âgés 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.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire.

Insuffisance rénale

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

Aucun ajustement posologique 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	La dose initiale de 1000 mg / 200 mg et ensuite 500 mg / 100 mg 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
Hemodialyse	Une 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 en fin de dialyse (à mesure que les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées)

Adultes et enfants < 40 kg

CrCl: 10 à 30 ml/min	25 mg/5 mg par kg administré toutes les 12 heures
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg par kg administré toutes les 12 heures
Hemodialyse	25 mg / 5 mg par kg administré 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 de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique étant diminuées).

Insuffisance hépatique

Dose avec prudence et surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Méthode d'administration

Amoxicilline Sodium et Clavulanate Potassium pour l'Injection est pour l'utilisation intraveineuse.

Amoxicilline Sodium et Clavulanate Potassium pour injection peut être administré 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. GAMOK n'est pas approprié pour l'administration intramusculaire.

Les enfants âgés de moins de 3 mois ne doivent être administrés qu'amoxicilline / acide clavulanique par perfusion seulement.

Le traitement par amoxicilline / acide clavulanique peut être initié par l'utilisation d'une préparation intraveineuse et complété par une présentation orale appropriée comme cela est jugé approprié pour le patient individuel.

Pour des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir section 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à l'une des pénicillines ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1.

L'histoire d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par exemple l'anaphylaxie) à un autre agent bêta-lactame (par exemple une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).

Antécédents d'ictère / insuffisance hépatique due à l'amoxicilline / acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'entreprendre un traitement par l'amoxicilline / l'acide clavulanique, il convient d'effectuer des recherches précises sur les réactions d'hypersensibilité antérieures aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres agents bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions graves et occasionnellement fatales d'hypersensibilité (anaphylactoides) ont été signalées chez des patients sous traitement par pénicilline. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les sujets atopiques. Si une réaction allergique se produit, l'association amoxicilline / acide clavulanique doit être interrompue et une thérapie alternative appropriée doit être instituée.

Dans le cas où une infection est prouvée pour être due à un ou des organismes sensibles à l'amoxicilline, il faut alors envisager de passer de l'amoxicilline / de l'acide clavulanique à l'amoxicilline conformément aux directives officielles.

Cette présentation de l'amoxicilline / de l'acide clavulanique peut ne pas convenir à l'utilisation lorsqu'il existe un risque élevé que les agents pathogènes présumés aient une résistance aux agents bêta-lactames qui n'est pas médiée par des bêta-lactamases susceptibles d'être inhibées par l'acide clavulanique. Comme aucune donnée spécifique pour $T > MIC$ n'est disponible et que les données pour des présentations orales comparables sont limitées, cette présentation (sans amoxicilline supplémentaire) peut ne pas convenir au traitement de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez ceux recevant de fortes doses (voir rubrique 4.8).

L'amoxicilline et l'acide clavulanique doivent être évités si on soupçonne une mononucléose infectieuse puisque l'apparition d'une éruption morbilliforme a été associée à cette affection suite à l'utilisation d'amoxicilline.

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

Une utilisation prolongée peut parfois occasionner une prolifération d'organismes non sensibles.

L'apparition au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à la pustulose peut être un symptôme de la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt de l'amoxicilline / acide clavulanique et contre-indique toute administration ultérieure d'amoxicilline.

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

Les événements hépatiques ont été rapportés 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 symptômes apparaissent habituellement pendant ou peu de temps après le traitement, mais dans certains cas ne deviennent évidents que quelques semaines après la cessation du traitement. Ceux-ci sont généralement réversibles. Les événements hépatiques peuvent être graves et, dans des circonstances extrêmement rares, des décès ont été rapportés. Celles-ci se sont presque toujours produites chez des patients présentant une maladie sous-jacente grave ou des médicaments concomitants connus pour avoir des effets hépatiques potentiels (voir rubrique 4.8).

La colite associée aux antibiotiques a été signalée avec presque tous les agents antibactériens, y compris l'amoxicilline, et peut varier de la gravité de la légère à la vie en danger (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration d'un antibiotique. En cas de colite associée aux antibiotiques, l'amoxicilline / l'acide clavulanique doivent immédiatement être arrêtés, un médecin doit être consulté et une thérapie appropriée doit être initiée. Les médicaments anti-péristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

Une évaluation périodique des fonctions du système organique, y compris la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique est recommandée pendant une thérapie prolongée.

La prolongation du temps de prothrombine a rarement été rapportée chez les patients recevant de l'amoxicilline / acide clavulanique. Une surveillance appropriée devrait être entreprise lorsque des anticoagulants sont prescrits en même temps. Des ajustements de la dose d'anticoagulants oraux peuvent être nécessaires pour maintenir le niveau désiré d'anticoagulation (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la dose doit être ajustée en fonction du degré d'altération (voir rubrique 4.2). Chez les patients dont la production d'urine est réduite, la cristallurie a été observée très rarement, principalement avec une thérapie parentérale. Lors de l'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique suffisant et un débit urinaire permettant de réduire les risques de cristallurie de l'amoxicilline. Chez les patients souffrant de cathéters vésicaux, un contrôle régulier de la perméabilité doit être maintenu (voir rubrique 4.9).

Tests de laboratoire

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

La présence d'acide clavulanique dans l'amoxicilline / l'acide clavulanique 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.

On a signalé des résultats positifs à l'aide du test Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA chez des patients recevant de l'amoxicilline / acide clavulanique qui se sont avérés ultérieurement indemnes d'infection par Aspergillus. Des réactions croisées avec des polysaccharides non-Aspergillus et des polyfuranoses avec le test Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA ont été rapportées. Par conséquent, les résultats des tests positifs chez les patients recevant de l'amoxicilline / acide clavulanique doivent être interprétés avec précaution et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Précautions spécifiques

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

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

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

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

4.5 Interactions 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 ya des cas de ratio international normalisé augmenté chez les patients maintenus sur l'acénocoumarol ou la warfarine et prescrit un cours d'amoxicilline. Si la co-administration est nécessaire, le temps de prothrombine ou le rapport international normalisé doit être soigneusement surveillé avec l'addition ou le retrait de l'amoxicilline. De plus, des ajustements de la dose d'anticoagulants oraux peuvent être nécessaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

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

Probenécide

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut entraîner des niveaux sanguins accrus et prolongés d'amoxicilline, mais pas d'acide clavulanique.

Mycophénolatemofétil

Chez les patients recevant du mycophénolatemofétil, une réduction de la concentration pré-dose du métabolite actif de l'acide mycophénolique (MPA) d'environ 50% a été rapportée après le début de l'amoxicilline orale plus l'acide clavulanique. Le changement dans le niveau de pré-dose peut ne pas représenter exactement les changements dans l'exposition globale de MPA. Par conséquent, un changement de la dose de mycophénolatemofétil ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une étroite surveillance clinique devrait être effectuée pendant la combinaison et peu de temps après le traitement antibiotique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire / foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Des données limitées sur l'utilisation d'amoxicilline / acide clavulanique pendant la grossesse chez l'homme n'indiquent pas un risque accru de malformations congénitales. Dans une étude unique chez des femmes présentant une rupture prématurée prématurée de la membrane fœtale, il a été rapporté qu'un 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 le médecin le juge essentiel.

Allaitement maternel

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne sait rien des effets de l'acide clavulanique sur l'enfant nourri au sein). Par conséquent, la diarrhée et l'infection fongique des muqueuses sont possibles chez l'enfant nourri au sein, de sorte que l'allaitement doit être interrompu. L'amoxicilline / l'acide clavulanique ne doivent être utilisés que pendant l'allaitement après l'évaluation des avantages / risques par le médecin traitant.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets indésirables peuvent survenir (p. Ex. Réactions allergiques, étourdissements, convulsions), ce qui peut influencer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (ADR) sont la diarrhée, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables dérivés des études cliniques et de la surveillance postcommercialisation avec l'amoxicilline / acide clavulanique, classés par classe d'organe système MedDRA sont énumérés ci-dessous.

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

Très fréquent ($\geq 1/10$) Fréquent ($\geq 1 / 100$ à $<1/10$) Peu fréquent ($\geq 1 / 1000$ à $<1/100$) Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) Très rare ($<1/10\ 000$)

Non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

<u>Infections et infestations</u>	
Candidosesmucocutanées	Fréquent
Surcroissanced'organismes non sensibles	Inconnue
<u>Sang et systèmelymphatique</u>	
Leucopenie reversible (incluantneutropenie)	Rare
Thrombocytopenie	Rare
Agranulocytoseréversible	Inconnue
Anémiehémolytique	Inconnue
Prolongation du temps de saignement et de phrothrombine	Inconnue
<u>Systèmeimmunitaire</u>	
Oedemeangioneurotic	Inconnue
Anaphylaxie	Inconnue

Syndrome de maladie du sérum	Inconnue
Hypersensibilité vasculaire	Inconnue
<u>Système nerveux</u>	
Vertiges	Peu fréquent
Mal de tête	Peu fréquent
Convulsions ²	Inconnue
Méningite aseptique	Inconnue
<u>Système vasculaire</u>	
Thrombophlébites ³	Rare
<u>Système Gastrointestinal</u>	
Diarrhée	Fréquent
Nausée	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colies associée à antibiothérapie	Inconnue
<u>Système hépatobiliaire</u>	
Augmentation des ASAT et/ou ALAT ⁵	Peu fréquent
Hépatite ⁶	Inconnue
Hépatites cholestatiques ⁶	Inconnue
<u>Peau et tissus sous cutanés⁷</u>	
Eruption cutanée	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Erythème multiforme	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Inconnue
Nécrolyse épidermique toxique	Inconnue
Dermatite exfoliative bulleuse	Inconnue
(AGEP) ⁹ Exanthème cutané aiguë	Inconnue
<u>Appareil renal et urinaire</u>	
Néphrite intersticielle	Inconnue
Crystallurie ⁸	Inconnue
¹ Voir section 4.4 ² Voir section 4.4 ³ Au site d'injection ⁴ Including pseudomembranous colitis and haemorrhagic colitis (see section 4.4) ⁵ A moderate rise in AST and/or ALT has been noted in patients treated with beta-lactam class antibiotics, but the significance of these findings is unknown. ⁶ These events have been noted with other penicillins and cephalosporins (see section 4.4). ⁷ If any hypersensitivity dermatitis reaction occurs, treatment should be discontinued (see section 4.4). 4 Y compris la colite pseudomembraneuse et la colite hémorragique (voir rubrique 4.4) 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 est inconnue.	

Ces événements ont été notés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4).
 7 En cas de réaction de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4).
 8 Voir section 4.9
 9 Voir section 4.4
 10 Voir sections 4.3 and 4.4

4.9 Surdosage

Symptômes et signes de surdosage

Les symptômes gastro-intestinaux et la perturbation des bilans de fluide et d'électrolyte peuvent être évidents. La cristallurie de l'amoxicilline, dans certains cas conduisant à une insuffisance rénale, a été observée (voir rubrique 4.4).

Des convulsions peuvent survenir chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou chez ceux recevant de fortes doses.

On a signalé que l'amoxicilline précipitait dans des cathéters vésicaux, principalement après une administration intraveineuse de fortes doses. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être maintenu (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

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

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

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Combinaisons de pénicillines, incl. Les inhibiteurs de 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 de liaison à la pénicilline, PBP) dans la voie biosynthétique du peptidoglycane bactérien, qui est un composant structural intégral de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycan conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, qui est habituellement suivi par la lyse cellulaire et la mort.

L'amoxicilline est susceptible de se dégrader par des bêta-lactamases produites par des bactéries résistantes et donc le spectre d'activité de l'amoxicilline seule ne comprend pas les organismes qui produisent ces enzymes.

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

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

PK / PD relation

Le temps au-dessus de la concentration inhibitrice minimale ($T > C_{MI}$) 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.
- Modification des PBP, qui réduisent l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou des mécanismes de pompe d'efflux peut causer ou contribuer à la résistance bactérienne, en particulier dans les bactéries à Gram négatif.

Points d'arrêt

Les points d'arrêt de MIC pour l'amoxicilline / l'acide clavulanique sont ceux du Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST)

Organismes	Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml)		
	Sensible	Sensibilité intermédiaire	Résistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1

<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negative staphylococci ²	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negative Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Non-species related breakpoints ¹	≤ 2	4-8	> 8

. ¹ Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les essais de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.

² Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'oxacilline.

³ Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de l'ampicilline.

⁴ La concentration critique de résistance R > 8 mg/l garantit que tous les isolats ayant des mécanismes de résistance sont signalés comme résistants.

⁵ Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques 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 dans le traitement des infections graves. Si nécessaire, des conseils d'experts devraient être recherchés 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 habituellement sensibles
<u>Aérobies Gram-positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible) £ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> and other beta-haemolytic streptococci <i>Streptococcus viridans</i> group <u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Espèces inconstamment sensibles

<u>Aérobies Gram-positif</u> <i>Enterococcus faecium</i> § <u>Aérobies Gram-négatif</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Espèces naturellement résistantes</u> Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Autres microorganismes</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila sputacei</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance. £ Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique. § Toutes les souches résistantes à l'amoxicilline, sans médiation par les bêta-lactamases, sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique. 1 Il est possible que cette présentation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de <i>Streptococcus pneumoniae</i> résistant à la pénicilline (voir rubriques 4.2 et 4.4). 2 L'existence de certaines souches de sensibilité diminuée a été rapportée dans certains pays de l'Union Européenne avec une fréquence supérieure à 10%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les résultats pharmacocinétiques pour les études dans lesquelles de l'amoxicilline / acide clavulanique ont été administrés à des groupes de volontaires sains soit sous forme de 500 mg / 100 mg soit de 1000 mg / 200 mg administrés sous forme d'injection intraveineuse en bolus sont présentés ci-dessous.

Moyenne (±SD) Paramètres pharmacocinétique					
Injection intraveineuse en bolus					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Concentration sérique moyenne au pic (µg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (h.mg/l)	Récupération urinaire (%, 0 to 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500	32.2	1.07	25.5	66.5

	mg				
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
	AcideClavulanique				
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, AC – Acide clavulanique					

Distribution

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

Après l'administration intraveineuse, on a trouvé de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synoviaux et péritonéaux, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se répartit pas adéquatement dans le liquide céphalo-rachidien.

D'après des études sur les animaux, il n'existe aucune preuve de rétention significative des tissus dérivés du médicament pour l'un ou l'autre composant. L'amoxicilline, comme la plupart des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des quantités traces d'acide clavulanique peuvent également être détectées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

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

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est par l'intermédiaire du rein, tandis que pour l'acide clavulanique, c'est à la fois 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 inchangés dans l'urine pendant les 6 premières heures après l'administration d'une seule injection intraveineuse de 500 mg / 100 mg ou d'un seul bolus de 1000 mg / 200 mg. Diverses études ont trouvé que l'excrétion urinaire était de 50-85% pour l'amoxicilline et entre 27-60% 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 pendant les 2 premières heures après l'administration.

L'administration concomitante de probénécide retarde l'excrétion d'amoxicilline mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique (voir rubrique 4.5).

Âge

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire pour les enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans et les enfants plus âgés et les adultes. Pour 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 fois par jour l'administration due à l'immaturité de la voie rénale d'élimination. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, il convient de prendre des précautions lors de la sélection 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 des médicaments 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 d'insuffisance rénale doivent donc éviter une accumulation excessive d'amoxicilline tout en maintenant des niveaux adéquats d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent être dosés avec précaution et la fonction hépatique contrôlée à intervalles réguliers.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

Des études de cancérogénicité n'ont pas été réalisées avec Amoxicilline Sodium et Clavulanate Potassium pour Injection ou ses composants.

6. Informations pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés dans la section 6.6.

GAMOK ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins, d'autres fluides protéiques comme les hydrolysats de protéines ou avec des émulsions lipidiques intraveineuses. En cas d'administration concomitante d'un aminoglycoside, les antibiotiques ne doivent pas être mélangés dans la seringue, dans le récipient de fluide intraveineux ou dans la dose car la perte d'activité de l'aminoglycoside peut se produire dans ces conditions.

GAMOK et les solutions de Potassium pour Injection ne doivent pas être mélangées avec des infusions contenant du glucose, du dextrane ou du bicarbonate.

6.3 Durée de conservation

Comme conditionné à la vente: 36 mois.

Le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture. Jeter toute solution inutilisée.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 ° C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu du récipient

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

Flacons en verre de 10 ml (Type II) avec un bouchon en caoutchouc et un bouchon non rabattable.

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

Flacons en verre de 20 ml (Type II) avec bouchon en caoutchouc et bouchon non rabattable.

6.6 Précautions particulières d'élimination et d'autres manipulations

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Préparation de solutions pour injection intraveineuse

GAMOK 500 mg / 100 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion a l'eau pour préparation injectable comme solvant normal, et doit être dissous dans 10 ml de solvant.

Une coloration rose transitoire peut se développer ou non au cours de la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores ou de couleur pâle.

GAMOK doit être administré dans les 20 min suivant la reconstitution.

GAMOK 1000 mg / 200 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion a l'eau pour préparation injectable comme solvant normal, et doit être dissous dans 20 ml de solvant.

Une coloration rose transitoire peut se développer ou non au cours de la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores ou de couleur pâle.

GAMOK doit être administré dans les 20 min de la reconstitution.

Préparation de solutions pour perfusion intraveineuse

Les flacons de GAMOK ne sont pas adaptés à une administration multi dose. GAMOK 500 mg/100 mg doit être reconstitué comme décrit ci-dessus pour l'injection. La solution reconstituée doit être ajoutée immédiatement à 50 ml de liquide de perfusion en utilisant une petite poche ou un perfuseur à burette.

Les flacons de GAMOK ne sont pas adaptés à une administration multi dose. GAMOK 1000 mg/200 mg doit être reconstitué comme décrit ci-dessus pour l'injection. La solution reconstituée doit être ajoutée immédiatement à 100 ml de liquide de perfusion en utilisant une petite poche ou un perfuseur à burette.

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale.

7. Titulaire de l'autorisation de mise en marché

B&O PHARM

ZAC de la Masquère - 500 rue de l'Hers - 31750 ESCALQUENS France

Fabricant

Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd.

No.1, route de Ruiyang, comté de Yiyuan, province de Shandong,
Chine.

8. Date de révision du texte

Avril 2021