

## **Questions et réponses sur la saisine relative à Augmentin (amoxicilline et acide clavulanique)**

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a terminé un examen d'Augmentin. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu qu'il est nécessaire d'harmoniser les informations de prescription d'Augmentin dans l'Union européenne (UE).

L'examen a été réalisé dans le cadre d'une « saisine au titre de l'article 30 »<sup>1</sup>.

### **Qu'est ce qu'Augmentin?**

Augmentin est un antibiotique. Il est utilisé pour le traitement à court terme d'un certain nombre d'infections courantes:

- infections de l'appareil respiratoire (voies aériennes et poumons) notamment angine, sinusite, otite moyenne (infection de l'oreille moyenne), aggravation d'une bronchite et pneumonie;
- infections de l'appareil urinaire (les structures de l'organisme qui transportent l'urine);
- infections de la peau et des tissus mous (les structures qui se trouvent juste en dessous de la peau);

Il peut également être utilisé pour des infections plus sérieuses, comme des infections osseuses ou intra-abdominales, ainsi que dans la prévention de certaines infections.

Augmentin, également connu sous le nom de 'coamoxiclav', contient deux substances actives: l'amoxicilline, qui est un antibiotique de la famille des bêtalactamines (de la même famille que les pénicillines), et l'acide clavulanique qui est un 'inhibiteur de la bêtalactamase'. Lorsqu'Augmentin est absorbé dans le corps, le composant amoxicilline tue les bactéries responsables de l'infection, alors que l'acide clavulanique bloque une enzyme, la bêtalactamase, qui permet aux bactéries de détruire l'amoxicilline. De cette manière, l'antibiotique reste actif plus longtemps et tue les bactéries plus efficacement. Le rapport amoxicilline/acide clavulanique peut varier entre 16/1 (un gramme d'amoxicilline pour 62,5 mg d'acide clavulanique) et 2/1 (250 mg d'amoxicilline pour 125mg of d'acide clavulanique).

Augmentin est disponible sous forme de comprimés, de suspensions orales et de solutions injectables ou pour perfusion (goutte-à-goutte dans une veine). Il est également disponible sous d'autres dénominations commerciales telles que : Augmentan, Augmentine, Clavamel, Clavamox, Clavepen, Clavulin, Clavumox, Clavurion, Neoduplamox, Noprilam, Pangamox, Penilan et Spektramox.

### **Quelles étaient les raisons de l'examen d'Augmentin?**

Augmentin a été autorisé dans l'UE par des procédures nationales. Cela a conduit à des divergences dans la façon dont les médicaments peuvent être utilisés dans les différents États membres dans lesquels ils sont commercialisés, telles qu'elles se reflètent dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les étiquetages et les notices.

Le 28 janvier 2008, la Commission européenne a transmis une saisine au CHMP visant à l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché pour Augmentin dans l'UE.

---

<sup>1</sup> Article 30 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, saisine fondée sur des motifs de décisions divergentes adoptées par les États membres

## **Quelles ont été les conclusions du CHMP?**

Le CHMP, à la lumière des données soumises et de la discussion scientifique au sein du Comité, était d'avis que les RCP, les étiquetages et les notices devaient être harmonisés pour l'ensemble de l'UE. Les éléments harmonisés incluent les sections suivantes:

### Indications thérapeutiques

Les indications (les maladies dans le traitement desquelles le médicament peut être utilisé) pour les comprimés et les suspensions orales dépendent du rapport des substances actives et ont été harmonisées afin d'inclure: la sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate), l'otite moyenne aiguë, les infections de l'appareil respiratoire inférieur (comme une aggravation aiguë d'une bronchite chronique et d'une pneumonie communautaire), la cystite, la pyélonéphrite, et les infections de la peau et des tissus mous, en particulier, la cellulalgie, les morsures d'animaux, les abcès dentaires sévères accompagnés d'une propagation d'une cellulalgie, et les infections articulaires.

Le Comité a décidé que les comprimés et les suspensions orales contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans un rapport 2/1 ne doivent pas être utilisés pour les infections de l'appareil respiratoire inférieur ou dans le traitement de l'otite moyenne. La raison en est que la dose journalière totale d'amoxicilline fournie par ces formulations en se conformant à la posologie classique n'est pas suffisante pour tuer efficacement les bactéries alors que des doses plus élevées peuvent aboutir à l'administration aux patients d'une trop grande quantité d'acide clavulanique.

Le Comité a également restreint l'utilisation des suspensions orales contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans un rapport 14/1 au traitement des enfants présentant une otite moyenne aiguë et une pneumonie communautaire susceptible d'être attribuable à une souche de *Streptococcus pneumoniae* résistante à la pénicilline.

Les comprimés contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans un rapport 16/1 ne doivent être utilisés que pour le traitement de la pneumonie communautaire susceptible d'être attribuable à une souche de *Streptococcus pneumoniae* résistante à la pénicilline. Le rapport 16/1 est destiné aux patients âgés de plus de 16 ans.

Le CHMP a harmonisé les indications d'Augmentin utilisé par injection intraveineuse (dans une veine) afin d'inclure certaines maladies pour lesquelles un traitement oral n'est pas approprié: infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge, infections intra-abdominales, infections génitales chez la femme. Le Comité a décidé que l'administration par injection peut toujours être utilisée au début du traitement, avant de passer aux comprimés et à une suspension orale pour toutes les maladies pour lesquelles un traitement oral est approprié. Le CHMP a également décidé que l'administration par injection peut être utilisée dans la prévention des infections en cas d'interventions chirurgicales majeures touchant aux intestins, à la cavité pelvienne, à la tête et au cou ainsi qu'à l'appareil biliaire.

Le CHMP a recommandé de supprimer l'indication d'Augmentin pour l'angine.

### Posologie et mode d'administration

Le Comité a harmonisé le texte de la section du RCP relative à la posologie afin d'alerter les prescripteurs de la nécessité de vérifier que le rapport amoxicilline/acide clavulanique est bien approprié pour l'utilisation prévue, en tenant compte, en particulier, du type de bactérie susceptible d'être responsable de l'infection, de la gravité et du site de l'infection, ainsi que de l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient.

Le CHMP a harmonisé la posologie pour les enfants, en utilisant le poids du patient comme seuil pour distinguer la posologie 'adultes et adolescents' (d'un poids de plus de 40 kg) de la posologie pour l'enfant (d'un poids inférieur à 40 kg).

Auparavant, les comprimés et les suspensions d'Augmentin utilisant un rapport 4:1 devaient être administrés à raison de deux prises par jour, toutefois le CHMP a décidé que deux prises par jour ne

constituaient pas une posologie standard appropriée. La posologie recommandée par le Comité est désormais de trois prises par jour. Cependant, la posologie de deux prises par jour peut toujours être utilisée chez des patients pour lesquels une dose réduite d'Augmentin est nécessaire, comme ceux qui souffrent de problèmes rénaux ou hépatiques.

Le Comité a également recommandé, si une dose plus élevée d'amoxicilline s'avérait nécessaire, de choisir une autre préparation d'Augmentin pour éviter que le patient n'absorbe une dose trop élevée d'acide clavulanique.

#### Contre-indications

Le Comité a harmonisé les contre-indications d'Augmentin sous forme de deux contre-indications: en cas d'allergie aux pénicillines ou de réaction allergique à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, et en cas de jaunisse ou de problèmes hépatiques causés auparavant par l'association amoxicilline/acide clavulanique.

#### Autres modifications

Le CHMP a harmonisé les informations contenues dans le RCP sur les interactions éventuelles d'Augmentin avec d'autres médicaments et avec certains tests de laboratoire. Le Comité a également harmonisé la section énumérant les types de bactéries contre lesquelles le médicament est actif et la concentration à laquelle il est efficace.

#### Pertinence des différents types d'Augmentin dans les pays de l'UE

Le Comité a également décidé que les formulations d'Augmentin qui sont disponibles dans chaque pays de l'UE doivent être adaptées aux types de bactéries qui sont 'prévalentes' dans le pays, en particulier à leur aptitude à résister à l'action de certains antibiotiques. Le CHMP souligne le fait qu'un médicament contenant un certain rapport amoxicilline/acide clavulanique peut être disponible dans un pays sans que cela signifie nécessairement que ce médicament devrait également être utilisé dans un autre pays. Cela s'applique en particulier aux médicaments contenant un rapport amoxicilline/acide clavulanique de 2/1 ou 4/1, puisque ces médicaments administrés à la dose recommandée ne fournissent pas une dose suffisante d'amoxicilline pour tuer les bactéries prévalentes localement dans des régions dans lesquelles le niveau de résistance aux pénicillines est élevé.

Les informations modifiées destinées aux médecins et aux patients sont disponibles [ici](#).

La Commission européenne a adopté une décision le 19 octobre 2009.

Rapporteur:	Dr. Broich (Allemagne)
Co-Rapporteur:	Dr. Gonzalo Calvo Rojas (Espagne)
Date de début de la saisine:	21 février 2008
Réponses de la société fournies les:	2 juin 2008, 17 novembre 2008, 19 janvier 2009, 23 mars 2009 et 25 mai 2009
Date de l'avis:	25 juin 2009