

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. NOM DU MEDICAMENT**

Curam 1000 mg/200 mg, Poudre pour solution intraveineuse.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composants	Quantité unitaire (en mg)
Principes actifs	
Clavulanate de potassium correspondant à 200 mg d'acide clavulanique	: 238,3
Amoxicilline sodique correspondant à 1000 mg d'amoxicilline	: 1060,0

Inertage à l'azote.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Curam 1 g poudre pour solution injectable est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

- Infections ORL sévères (telles que mastoïdite, infections amygdaliennes, épiglottite et sinusite quand elle est accompagnée par des signes et symptômes systémiques sévères)
- Aggravation aigue de bronchite chronique (bien diagnostiquée)
- Pneumonie communautaire acquise
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec une cellulite diffuse.
- Infections des os et des articulations, en particulier l'ostéomyélite
- Infections intra-abdominales
- Infections génitales féminines

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

- Le tractus gastro-intestinal
- La cavité pelvienne
- La tête et le nez
- La chirurgie du tractus biliaire

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Les doses sont exprimées en termes de teneur en amoxicilline/acide clavulanique sauf quand elles sont exposées en termes de composant individuel.

La dose de Curam 1 g poudre pour solution injectable qui est choisie pour traiter une infection individuelle doit tenir compte :

- Des germes pathogènes et de leur sensibilité aux agents antibactériens (voir section 4.4)
- De la gravité et du site de l'infection
- De l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient comme indiqué ci-dessous.

L'utilisation de présentations alternatives de Curam (par exemple celles qui fournissent de fortes doses d'amoxicilline et/ou différents rapports d'amoxicilline sur l'acide clavulanique) doit être considérée si nécessaire (voir sections 4.4 et 5.1).

Curam 1 g poudre pour solution injectable fournit une dose quotidienne totale de 3000 mg d'amoxicilline et 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'il est administré selon les recommandations ci-après. Si des doses journalières élevées d'amoxicilline sont nécessaires, il est recommandé d'utiliser d'autres présentations parentérales de l'association amoxicilline-acide clavulanique, pour éviter l'administration inutile de doses élevées d'acide clavulanique.

La durée du traitement doit être déterminée par la réponse du patient. Certaines infections (comme ostéomyélite) exigent des durées de traitement plus longues.

Le traitement ne doit pas dépasser 14 jours sans nouvelle consultation (voir section 4.4 concernant le traitement prolongé).

Adultes et enfants $\geq$ 40 kg

Pour le traitement des infections indiquées en rubrique 4.1 : 1000 mg/ 200 mg toutes les 8 heures

En prophylaxie chirurgicale	Pour des interventions qui durent moins d'une heure, la dose recommandée est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg administrée à l'induction de l'anesthésie. Pour des interventions de plus d'une heure, la dose recommandée est de 100 mg/200 mg à l'induction de l'anesthésie, pouvant aller jusqu'à 3 doses de 1000 mg/200 mg par 24 heures Des signes évidents d'infections en cours d'intervention chirurgicale nécessitent une cure normale par voie intraveineuse ou un traitement oral post-opératoire.
-----------------------------	--

Enfants de moins de 40 kg

Doses recommandées :

- *Enfants âgés 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 de dose n'est nécessaire

Insuffisance rénale

Les ajustements de dose sont basés sur les taux maximum recommandés d'amoxicilline. Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients avec une clairance de la créatinine (CrCl) supérieure à 30 ml/min.

Adultes et enfants de plus de 40 kg

CrCl: 10 - 30 ml/min	dose initiale de 1000 mg/200 mg puis 500 mg/100 mg 2fois par jour
CrCl < 10 ml /min	dose initiale de 1000 mg/200 mg puis 500 mg/100 mg 1fois par jour
Hémodialyse	dose initiale de 1000 mg/200 mg suivi d'une dose de 500 mg/100 mg toutes les 24 heures, plus une dose de 500 mg/100 mg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées)

Enfants de moins de 40 kg

CrCl: 10 - 30 ml/min	25 mg/5 mg par kg donnés toutes les 12 heures
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg par kg donnés toutes les 24 heures
Hémodialyse	25 mg/5 mg par kg donnés toutes les 24 heures, plus une dose de 12,5 mg/2,5 mg par kg à la fin de la dialyse (comme les concentrations sériques à la fois de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont réduites)

Insuffisance hépatique

Dose avec prudence et surveillance de la fonction hépatique à intervalles réguliers (voir section 4.3 et 4.4)

Mode d'administration

Voie intraveineuse (IV)

Curam 1 g poudre pour solution injectable peut être administré soit par une injection intraveineuse lente pendant une période de 3 à 4 minutes directement dans une veine ou via un tube goutte à goutte, soit par perfusion pendant 30 à 40 minutes.

Curam 1 g poudre pour solution injectable n'est pas convenable pour une administration intramusculaire.

Chez les enfants âgés de moins de 3 mois, Curam poudre pour solution injectable doit être administré uniquement par perfusion.

Le traitement peut être débuté avec une formulation parentérale par voie IV et poursuivi avec une préparation orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, à l'une des pénicillines ou à l'un des excipients
- Antécédents de réaction allergique sévère immédiate (par exemple anaphylaxie) aux autres bêta-lactamines (céphalosporine, carbapénem ou monobactam)
- Antécédent d'atteinte hépatique/ ictère liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique (voir section 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'initier un traitement avec amoxicilline/acide clavulanique une attention particulière est requise concernant les antécédents de réactions allergiques aux pénicillines, aux céphalosporines et aux autres bêta-lactamines (voir rubrique 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité (y compris des effets indésirables anaphylactoïdes et cutanés sévères) sévères et parfois fatales ont été observées chez les patients traités par pénicillines. Ces réactions surviennent le plus fréquemment chez des individus avec un antécédent d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les individus atypiques. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.

Dans le cas où une infection est prouvée être due à un (des) germe(s) sensible(s) à l'amoxicilline, le passage de l'association amoxicilline/acide clavulanique vers l'amoxicilline seule doit être considéré conformément aux guides officiels.

Cette présentation de Curam peut ne pas convenir s'il existe un risque élevé que les supposés pathogènes aient développés une résistance aux bêta-lactamines qui n'est pas médiée par des bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique.

A la dose recommandée de 1000 mg/100 mg toutes les 8 heures, cette formulation de Curam peut ne pas convenir pour traiter *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline. Pour ce pathogène, une dose d'au moins 2000 mg/200 mg toutes les 12 heures est nécessaire.

L'administration de fortes doses, chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des convulsions (voir rubrique 4.8).

Amoxicilline/acide clavulanique doit être évité si une mononucléose infectieuse est suspectée depuis que la survenue d'érythème morbiliforme a été associée à cette affection après l'utilisation de l'amoxicilline.

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

Une utilisation prolongée peut occasionnellement aboutir à une prolifération de germes résistants.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.8). Elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.2, 4.3 et 4.8).

Des problèmes hépatiques ont été rapportés avec une prédominance chez les sujets de sexe masculin et les personnes âgées et peuvent être associés au traitement prolongé. Ces problèmes ont été très rarement rapportés chez les enfants. Chez toutes les populations, les signes et les symptômes surviennent couramment pendant ou aussitôt après le traitement mais dans certains cas ils peuvent être inapparents jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont souvent réversibles. Les problèmes hépatiques peuvent être sévères et, dans des circonstances extrêmement rares, des décès ont été rapportés. Ils surviennent presque toujours chez les patients avec de graves maladies sous-jacentes, ou prenant des traitements concomitants connus pour leurs effets hépatiques potentiels (voir rubrique 4.8).

La colite liée aux antibiotiques a été rapportée avec presque tous les antibiotiques et peut devenir légèrement sévère à mortelle (voir rubrique 4.8). Donc, il est important de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant ou suite à l'administration d'antibiotiques. La

survenue de colite associée aux antibiotiques nécessite l'arrêt du traitement, une consultation médicale et un traitement approprié doit être initié. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

Des analyses périodiques des fonctions organiques, y compris les fonctions rénale, hépatique et hématologique sont conseillées pendant les traitements prolongés.

Le prolongement du temps de prothrombine a été rarement rapporté chez les patients recevant l'association amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être instaurée quand des anticoagulants sont prescrits concomitamment. Des ajustements de la dose des anticoagulants oraux peuvent être nécessaires pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (voir rubrique 4.5 et 4.8).

Chez les patients insuffisants rénaux, la dose doit être ajustée selon le degré d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Chez les patients avec un volume d'urine réduit, la cristallurie peut être très rarement observée, avec une prédominance avec le traitement parentéral. Pendant l'administration de fortes doses d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un niveau adéquat de prise de liquide et d'urine dans le but de réduire la possibilité de cristallurie de l'amoxicilline. Chez les patients avec des sondes vésicales, un contrôle régulier de la perméabilité doit être maintenu (voir rubrique 4.9).

Pendant le traitement avec de l'amoxicilline, les méthodes enzymatiques de glucose oxydase doivent être utilisées pour rechercher la présence de glucose dans les urines car des résultats faux positifs peuvent survenir avec les méthodes non enzymatiques.

La présence d'acide clavulanique dans Curam peut provoquer une liaison non spécifique de l'IgG et de l'albumine par les membranes des globules rouges menant à un résultat faussement positif du test de Coomb's.

Il a été rapporté des résultats positifs en utilisant le test des laboratoires Bio-Rad, Platelia *Aspergillus* EIA chez les patients recevant l'amoxicilline/acide clavulanique qui étaient ensuite trouvés sans infection à *Aspergillus*. Des réactions croisées avec les *Aspergillus* sans polysaccharides et les polyfuranoses avec le test des laboratoires Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA ont été rapportés. Donc des résultats positifs chez les patients recevant amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Curam 1 g poudre pour solution injectable contient 31,4 mg (1,4 mmol) de sodium par flacon. A prendre en considération par les patients sous un régime contrôlé en sel.

Ce médicament contient 19,6 mg (0,5 mmol) de potassium par flacon. A prendre en considération par les patients avec une fonction rénale réduite ou les patients sous régime contrôlé en potassium.

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

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux et les pénicillines ont été largement utilisés dans la pratique sans rapports d'interaction. Toutefois, dans la littérature il y des cas d'INR augmenté chez les patients maintenus sous acenocoumarol ou warfarine et recevant un traitement d'amoxicilline. Si la co-administration est nécessaire, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être surveillé avec l'ajout ou le retrait de

l'amoxicilline. Par ailleurs, des ajustements dans la dose des anticoagulants oraux peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

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

Probénicide

L'utilisation concomitante de probénicide est déconseillée. Le probénicide réduit la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'administration concomitante de probénicide peut aboutir à une augmentation et un prolongement des niveaux sanguins d'amoxicilline mais pas d'acide clavulanique.

Mycophénolate mofetil

Chez les patients recevant du mycophénolate mofetil, une réduction d'environ 50% de la dose-test du métabolite actif, l'acide mycophénolique (AMP) a été signalé après le début de l'administration par voie orale d'amoxicilline et d'acide clavulanique. Une modification de la dose-test peut ne pas représenter fidèlement l'évolution de l'exposition globale à l'acide mycophénolique (AMP). Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofetil ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance clinique étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante d'antibiotique ainsi que peu après le traitement.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les données limitées sur l'utilisation de l'amoxicilline/acide clavulanique pendant la grossesse chez les humains n'ont pas indiqué un risque accru de malformations congénitales. Dans une étude unique chez les femmes avec une rupture prématurée de la membrane fœtale, il a été rapporté que le traitement prophylactique avec amoxicilline/acide clavulanique peut être associé à un risque accru d'entéocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, sauf si elle est considérée comme essentielle par le médecin.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'association amoxicilline-acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, des effets indésirables comme les réactions allergiques, vertiges, convulsions, peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée, la nausée et les vomissements.

Les effets indésirables dérivés des études cliniques et de la surveillance post-marketing avec Curam, sont listés ci-dessous.

Les terminologies suivantes ont été utilisées dans le but de classer la survenue des effets indésirables.

Très fréquents	($\geq 1/10$)
Fréquents	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Peu fréquents	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Rares	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Très rares	($< 1/10\ 000$)
Inconnus	ne peut être estimé sur la base des données disponibles

Infection et infestation

Fréquents	Candidoses cutané-muqueuses
Inconnus	Prolifération des germes non sensibles

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rares	Leucopénie réversible (y compris la neutropénie), thrombocytopénie
Inconnus	Agranulocytose réversible, anémie hémolytique, prolongation du temps de prothrombine ¹

Affections du système immunitaire¹⁰

Inconnus	Edème angioneurotique, anaphylaxie, syndrome de maladie sérique, vascularite allergique
----------	---

Affections du système nerveux

Peu fréquents	Vertiges, céphalées
Inconnus	Méningite aseptique, convulsions ²

Affections vasculaires

Rare	Thrombophlébite ³
------	------------------------------

Affections gastro-intestinales

Fréquents	Diarrhée
Peu fréquents	Nausées, vomissement, indigestion
Inconnus	Colite induite par les antibiotiques ⁴

Affections hépatobiliaires

Peu fréquents	Elévation des transaminases sériques (ASAT et/ou ALAT ⁵)
Inconnus	Hépatite ⁶ , ictère cholestatique ⁶

Affections de la peau et du tissu sous-cutané⁷

Peu fréquents	Démangeaison, prurit, urticaire
Rares	érythème multiforme
Inconnus	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse toxique épidermique, dermatite bulleuse exfoliative, pustulose exanthématique généralisée aiguë ⁹ , et des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux.

Affections du rein et des voies urinaires

Inconnu	Néphrite interstitielle, crystallurie ⁸
---------	--

¹ Voir rubrique 4.4

² Voir rubrique 4.4

³ Au site d'injection

⁴ Y compris la colite pseudomembraneuse et la colite hémorragique (voir rubrique 4.4)

⁵ Une augmentation modérée des ASAT et/ou ALAT a été noté chez les patients traités avec des bêta-lactamines, mais la signification de ces découvertes n'est pas connue.

⁶ Ces effets ont été notés avec les autres pénicillines et les céphalosporines (voir rubrique 4.4).

⁷ Si une autre réaction allergique survient, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4)

⁸ Voir rubrique 4.9

⁹ Voir rubrique 4.4

¹⁰ Voir rubriques 4.3 et 4.4

4.9. Surdosage

Signes et symptômes de surdosage

Les manifestations digestives et les troubles des balances électrolytiques sont évidents. Une cristallurie de l'amoxicilline pouvant conduire à une insuffisance rénale, a été observée (voir rubrique 4.4).

Des convulsions peuvent survenir chez les insuffisants rénaux ou ceux recevant de fortes doses.

Il a été rapporté que l'amoxicilline précipite dans les sondes vésicales, de façon prédominante après administration de larges doses. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être maintenu (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Traitement symptomatique des manifestations digestives avec une attention particulière sur l'équilibre hydroélectrolytique.

Curam 1 g poudre pour solution injectable peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique ; antibactériens bêta-lactames, pénicillines ; associations de pénicillines, incluant les inhibiteurs des bêta-lactamases.

Code ATC : J01CR02

Mécanisme d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique bêta-lactamine) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent appelées « protéines liant les pénicillines » ou PLP) dans la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, un constituant structurel faisant partie intégrante de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes entraîne l'affaiblissement de la paroi cellulaire, habituellement suivie de la lyse et de la mort cellulaires.

L'amoxicilline est susceptible d'être dégradée par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, et dès lors le spectre d'activité de l'amoxicilline seule n'inclut pas les germes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement apparentée aux pénicillines. Il inactive certaines bêta-lactamases, empêchant de ce fait l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique seul n'exerce pas d'effet antibactérien cliniquement utile.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme le déterminant majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.

Mécanismes de résistance

Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique sont :

- L'inactivation par les bêta-lactamases bactériennes qui ne sont pas elles-mêmes inhibées par l'acide clavulanique, incluant les classes B, C et D.
- L'altération des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien vis-à-vis de la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou des mécanismes de pompe à efflux peuvent provoquer la résistance bactérienne ou y contribuer, en particulier en ce qui concerne les bactéries Gram négatives.

Valeurs critiques

Les concentrations critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Micro-organismes	Valeurs limites de sensibilité (µg/ml)	
	Sensible ≤	Resistant >
Enterobactéries	8 ^{1,2}	8 ²
	32 ^{1,2,3}	32 ^{1,2,3}
<i>Staphylococcus</i> spp.	Remarque ^{4,5}	Remarque ^{4,5}
<i>Enterococcus</i> ⁶	4 ²	8 ²
Streptocoques groupes A, B, C et G ⁷	Remarque ⁸	Remarque ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	Remarque ^{9,10,11}	Remarque ^{9,10,11}
Streptocoques du groupe <i>Viridans</i>	Remarque ¹²	Remarque ¹²
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹³	2 ²	2 ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁴	1 ²	1 ²
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Remarque ¹⁵	Remarque ¹⁵
Anaérobies à Gram positif sauf <i>Clostridium difficile</i>	4 ²	8 ²
Anaérobies à Gram négatif	4 ²	8 ²
<i>Pasteurella multocida</i>	1 ²	1 ²
<i>Kingella kingae</i>	Remarque ¹⁶	Remarque ¹⁶
Relations PK/PD (Concentrations critiques non liées à l'espèce)	2 ²	8 ²

¹ Les souches sauvages d'Entérobactéries sont classées comme sensibles aux aminopénicillines. Certains pays préfèrent classer les souches sauvages isolées d'*E. coli* et de *P. mirabilis* dans la catégorie intermédiaire. Dans ce cas-là, il convient d'utiliser la valeur critique CMI S ≤ 0,5 mg/L.

² Pour les essais de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.

³ Amoxicilline-acide clavulanique (seulement dans les infections du tractus urinaire non compliquées)

⁴ La plupart des staphylocoques sont des producteurs de pénicillinase, et sont résistants à la benzylpénicilline, à la phénoxyéthylpénicilline, à l'ampicilline, à l'amoxicilline, à la pipéracilline et à la ticarcilline. Les isolats négatifs pour la pénicillinase et sensibles à la méthicilline peuvent être rapportés sensibles à ces agents. Les isolats positifs à la

pénicillinase et à la méthicilline sont sensibles aux associations d'inhibiteurs de la bêta-lactamase et aux isoxazolympénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline). Les isolats résistants à la méthicilline sont, à quelques exceptions près, résistants à tous les agents bêta-lactamines.

La souche *S. saprophyticus* sensible à l'ampicilline est méca-négative et sensible à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la pipéracilline (sans ou avec un inhibiteur de la bêta-lactamase)

La sensibilité à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la pipéracilline avec ou sans inhibiteur de la bêta-lactamase peut être déduite de l'ampicilline.

Les groupes de streptocoques A, B, C et G ne produisent pas de bêta-lactamase. L'ajout d'un inhibiteur de bêta-lactamase n'ajoute aucun bénéfice clinique.

La sensibilité des groupes de streptocoques A, B, C et G aux pénicillines est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline à l'exception de la phénoxyéthylpénicilline et des isoxazolympénicillines pour les streptocoques du groupe B.

Les valeurs critiques pour les pénicillines autres que la benzylpénicilline ne concernent que les isolats autres que la méningite. Les isolats entièrement sensibles à la benzylpénicilline (CMI $\leq$ 0,06 mg/l et/ou sensibles à l'écran de disque d'oxacilline) peuvent être déclarés sensibles aux agents bêta-lactamines pour lesquels des points d'arrêt cliniques sont listés.

Pour les isolats classés comme intermédiaires à l'ampicilline, éviter le traitement par voie orale avec de l'ampicilline, de l'amoxicilline ou de l'amoxicilline-acide clavulanique.

Susceptibilité déduite de la CMI de l'ampicilline.

Pour les isolats sensibles à la benzylpénicilline, la sensibilité peut être déduite de la benzylpénicilline ou de l'ampicilline. Pour les isolats résistants à la benzylpénicilline, la sensibilité est déduite de l'ampicilline.

Les valeurs critiques reposent sur l'administration intraveineuse.

La plupart des souches de *M. catarrhalis* produisent de la bêta-lactamase, bien que la production de bêta-lactamase soit lente et puisse donner des résultats mitigés avec des tests in vitro. Les producteurs de bêta-lactamases doivent être déclarés résistants aux pénicillines et aux aminopénicillines sans inhibiteurs.

Toujours tester la bêta-lactamase. Si positif, déclarez résistant à la benzylpénicilline, à l'ampicilline et à l'amoxicilline. Des tests basés sur une céphalosporine chromogène peuvent être utilisés pour détecter la bêta-lactamase. La sensibilité des isolats négatifs à la bêta-lactamase à l'ampicilline et à l'amoxicilline peut être déduite de la benzylpénicilline.

L'activité intrinsèque de l'acide clavulanique chez *K. kingae* est telle que l'organisme est inhibé par l'acide clavulanique $\leq$ 2 mg/l. Par conséquent, aucune CMI pour l'amoxicilline- acide clavulanique ne peut être donnée.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Espèces généralement sensibles

Micro-organismes aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline) £

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes et autres streptocoques bêta-hémolytiques
Groupe *Streptococcus viridans*

Micro-organismes aérobies à Gram négatif

Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae §
Pasteurella multocida

Anaérobies

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème

Micro-organismes aérobie à Gram positif

Enterococcus faecium §

Aérobies Gram négatif

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Organismes résistants

Micro-organismes aérobie Gram négatif

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enerobacter sp
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp
Pseudomonas sp
Serratia sp
Stenotrophomonas maltophilia

Autres micro-organismes

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ 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.

¹ Il est possible que cette présentation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (voir rubriques 4.4).

² Des tendances de sensibilité diminuée ont été reportées dans quelques pays de l'UE avec une fréquence supérieure à 10%

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les résultats pharmacocinétiques pour des études dans lesquelles amoxicilline/acide clavulanique a été administré à des groupes de volontaires comme soit 500 mg/100 mg ou 1000 mg/200 mg donnés comme un bolus intraveineux sont présentés ci-dessous :

Moyenne (±SD) paramètres pharmacocinétiques <i>injection intraveineuse en bolus</i>					
Amoxicilline					
Dose administrée	Dose	Moyenne pic de conc sérique (µg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (h.mg/l)	Recouvrement urinaire (%; 0 à 6 h)
AMX/CA 500 g/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 environ 0,3 – 0,4 l/kg pour l'amoxicilline et 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après une administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique sont à la fois retrouvés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaux, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus.

L'amoxicilline ne se distribue pas adéquatement dans le liquide cébrospinal.

D'après les études menées chez les animaux, il n'y a pas de preuve d'une rétention tissulaire significative de matière dérivée de l'un ou de l'autre des composants. Comme la plupart des pénicillines, l'amoxicilline peut être détectée dans le lait maternel. Des quantités de traces d'acide clavulanique peuvent aussi être détectées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement (10 à 25% de la dose initiale) excrétée dans les urines sous forme d'acide pénicilloïque inactif. L'acide clavulanique est métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines dans les fèces et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expirée.

Élimination

La principale route d'élimination de l'amoxicilline est le rein, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par un mécanisme rénal et un mécanisme non rénal.

L'association amoxicilline/acide clavulanique possède 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 sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration d'une dose unique de 500/100 mg ou une injection intraveineuse en bolus unique de 1000/200 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est 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 majeure partie du médicament est excrétée au cours des 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 rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux fois par jour en raison de l'immaturation de la voie d'élimination rénale.

Personnes âgées

En raison d'une probabilité accrue de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés, il convient de sélectionner la dose avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Insuffisance rénale

La clairance totale sérique de l'amoxicilline/acide clavulanique baisse proportionnellement avec la diminution de la fonction rénale. La réduction de la clairance médicamenteuse est plus prononcée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, comme une forte proportion d'amoxicilline est excrétée *via* la voie rénale. Dans l'insuffisance rénale, les doses doivent donc prévenir une accumulation excessive d'amoxicilline en maintenant des niveaux adéquats d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les patients insuffisants hépatiques doivent être traités avec prudence et la fonction hépatique doit être contrôlée à des intervalles réguliers.

5.3. Données de précautions précliniques

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger spécial pour les humains sur la base d'études de sécurité, de pharmacologie, de génotoxicité et de toxicité à la reproduction.

Des études de toxicité à dose répétée effectuées sur les chiens avec l'amoxicilline/acide clavulanique ont démontré une irritation gastrique et des vomissements, et une décoloration de la langue.

Les études de carcinogénicité n'ont pas été conduites avec Curam ou ses composants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Pas d'excipients

6.2. Incompatibilités

Curam poudre pour solution injectable ne doit pas être mélangé avec les solutions d'acide aminé, les émulsions lipidiques, le sang et les solutions de glucose.

Curam poudre pour solution injectable est moins stable dans les perfusions contenant du dextrane ou du bicarbonate.

La solution reconstituée ne doit pas donc être ajoutée à de telles perfusions mais peuvent être injectées dans le tube goutte à goutte pendant 3 à 4 minutes.

A cause de l'inactivation des aminosides par l'amoxicilline, les mélanges *in vitro* doivent être évités.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Solution reconstituée : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour la solution injectable reconstituée pendant 15 minutes si elle est conservée à 25 ° C et pour la solution reconstituée pour perfusion 60 minutes si conservée à 25 ° C.

6.4. Conditions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C. A conserver dans l'emballage secondaire.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution exclue le risque de contamination microbienne, les solutions d'injection et de perfusion doivent être utilisées immédiatement. Sinon, les temps de stockage et les conditions en cours d'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur.

Conditions de conservation après reconstitution :

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Flacon de verre neutre de type II fermé par un bouchon en caoutchouc et système de fermeture en aluminium (flip-off).

Boîte de 1, 5, 10, 20, 30, 50 et 100 flacons.

Toutes ces présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Mode d'emploi et manipulation

La reconstitution est à faire sous des conditions aseptiques. La solution est à inspecter visuellement pour détecter toute présence de particules avant l'administration. La solution doit être uniquement utilisée si elle est limpide et sans particules. Toute solution non utilisée doit être mise au rebut.

Seulement pour usage unique.

Les flacons de 1000 mg/200 mg sont dilués avec 20 ml d'eau pour préparation injectable.

Flacon de	Eau pour préparation injectable	Volume après reconstitution *	Concentration après reconstitution *
1000 mg/200 mg	20 ml	20,25 ml	49,4/9,9 mg/ml

* données basées sur des études de laboratoires.

Préparation de perfusions intraveineuses :

Les flacons de 1000 mg/200 mg sont dilués avec 20 ml d'eau pour injection ou des liquides suivants : sérum physiologique, lactate de sodium 167 mmol/l, solution de Ringer, solution de Hartmann.

La reconstitution de la solution pour perfusion prête à l'emploi doit se faire en deux étapes afin de permettre la reconstitution du volume nécessaire de solution pour perfusion :

Le flacon de 1000 mg/200 mg est d'abord reconstitué dans son flacon avec un des fluides intraveineux compatibles. Cette solution doit ensuite être transférée dans une poche pour perfusion adéquate, qui devra contenir la même quantité de liquide compatible pour la reconstitution, avec un volume de 50 ml ou jusqu'à 100 ml.

Des conditions aseptiques contrôlées et validées doivent être observées.

Les flacons de 1000/200 mg sont dilués avec 50 ml d'eau pour solutions injectables ou avec l'un des liquides suivants : sérum physiologique, lactate de sodium 167 mmol/l, solution de Ringer, solution de Hartmann.

Si le produit est dissous dans de l'eau pour injection, comme spécifié, cette solution peut être mélangée avec les solvants suivants : eau pour injection, sérum physiologique, lactate de sodium 167 mmol/l, solution de Ringer, solution de Hartmann.

Flacon de	Eau pour solutions injectables	Volume après la reconstitution*	Concentration après la reconstitution*
1 000/200 mg	50 ml	50,15 ml	19,9/4,0 mg/ml

Les solutions pour perfusion intraveineuse doivent être administrées entièrement dans les 60 minutes suivant leur préparation.

Après dissolution dans de l'eau pour préparation injectable, une couleur transitoire rose peut survenir ; la solution redeviendra rapidement claire.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Autriche

8. FABRICANT

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Autriche

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2017, suivant CDS version 04 du 10 Octobre 2017

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Uniquement sur ordonnance