

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

Curam® 1000 mg comprimé pelliculé, B/10 (Rapport amoxicilline/acide clavulanique: 7/1)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composants	Quantité unitaire (en mg)
Noyau	
Principes actifs	
Clavulanate de potassium correspondant à 125 mg d'acide clavulanique...	: 149,0
Amoxicilline trihydratée correspondant à 875 mg d'amoxicilline.....	: 1005,0
Excipients	
Silice colloïdale anhydre.....	: 4,0
Stéarate de magnésium.....	: 12,0
Talc.....	: 19,0
Povidone K25.....	: 30,0
Croscarmellose sodique	: 60,0
Cellulose microcristalline.....	: 171,0
Pelliculage	
Triéthyl citrate.....	: 2,0
Ethylcellulose (suspension aqueuse) ¹	: 9,0
Hypromellose.....	: 9,0
Talc.....	: 14,0
Dioxyde de titane.....	: 16,0

¹ éthylcellulose, laurylsulfate de sodium et alcool céthylique

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

Curam est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
- otite moyenne aiguë,
- exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,
- pyélonéphrite,
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.

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 quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel.

La dose de Curam choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

- les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4),
- la sévérité et le foyer de l'infection,
- l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

L'utilisation d'autres formulations de amoxicilline/ acide clavulanique (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et/ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Pour l'adulte et l'enfant ≥ 40 kg, cette formulation de Curam fournit une dose quotidienne totale de 1750 mg d'amoxicilline/250 mg d'acide clavulanique, en deux prises quotidiennes, et 2625 mg d'amoxicilline/375 mg d'acide clavulanique, en trois prises quotidiennes, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous.

Pour les enfants de moins de <40 kg, d'autres formulation de Curam sont utilisées, une dose quotidienne maximale de 1000-2800 mg d'amoxicilline et 143-400 mg d'acide clavulanique peut être envisagée, lorsqu'elle est administrée conformément à la recommandation ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex., ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical (voir rubrique 4.4 sur le traitement prolongé).

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Doses recommandées :

- dose standard (pour toutes les indications) : 1 comprimé deux fois par jour ;
- dose plus forte - (en particulier pour les infections comme l'otite moyenne, la sinusite, les infections des voies respiratoires basses et les infections du tractus urinaire) : 1 comprimé 3 fois par jour.

Enfants < 40 kg

Chez l'enfant, utiliser amoxicilline/ acide clavulanique en comprimé, suspension ou sachet pédiatrique.

Dose recommandée :

- de 25 mg/3,6 mg/kg/jour à 45 mg/6,4 mg/kg/jour en deux prises,
- jusqu'à 70mg/10mg/kg/jour en 2 prises pour certaines infections (comme otite moyenne, sinusite et infection des voies respiratoires basses).

Le tableau ci-dessous représente la posologie admise (mg/kg de poids corporel) chez un enfant pesant entre 25 kg et 40 kg lors de l'administration d'un seul comprimé de Curam 875 mg/125 mg.

Poids corporel [kg]	40	35	30	25	Posologie unique recommandée [mg/kg de poids corporel]
Amoxicilline [mg/kg de poids] par dose unique	21,9	25	29,2	35	12,5-22,5 (jusqu'à 35)
Acide Clavulanique [mg/kg de poids] par dose unique	3,1	3,6	4,2	5	1,8-3,2 (jusqu'à 5)

Il est préférable de traiter les enfants de moins de 25 kg avec Curam en poudre pour suspension buvable.

Aucune donnée clinique n'est disponible pour les formulations 7/1 à des doses supérieures à 45mg/6,4mg/kg/jour chez les enfants de moins de 2 ans. Des recommandations de doses ne peuvent être faites pour les patients de moins de 2 mois, car il n'y a pas de données cliniques de l'utilisation des formulations 7/1 dans cette classe d'âge.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, l'utilisation de formulations de Curam ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 7/1 n'est pas recommandée, car aucune recommandation d'adaptation posologique n'est disponible.

Patients insuffisants hépatiques

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Curam est destiné à une administration orale.

Prendre le médicament en début de repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale selon le RCP de la formulation intraveineuse et poursuivi avec une formulation pour administration orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients.
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex., anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).
- Antécédent d'ictère/atteinte hépatique liés à l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité (y compris des effets indésirables anaphylactoïdes et cutanés) sévères et parfois fatales ont été observées chez les patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté.

En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, selon les recommandations officielles.

Cette formulation de Curam peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêta-lactamines, qui n'est pas médiée par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette formulation peut ne pas convenir pour traiter *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées (voir rubrique 4.8).

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.

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

L'utilisation prolongée de Curam peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles.

La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par Curam, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des

médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques (voir rubrique 4.8).

Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (voir rubrique 4.2).

De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité (voir rubrique 4.9).

Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec le glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs.

La présence d'acide clavulanique dans Curam peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.

Il a été rapporté une positivation du test d'épreuve immuno-enzymatique Platelia *Aspergillus* des Laboratoires Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non- *Aspergillus* ont été signalés lors du test de dosage immuno-enzymatique Platelia *Aspergillus* des Laboratoires Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

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

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant

l'administration d'amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Probénécide

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 conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique.

Mycophénolate mofétil

Chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin la considère nécessaire.

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. Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements. Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation de Curam sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de système d'organes.

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence :

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	($< 1/10\ 000$)
Indéterminé	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Infection et infestation

Fréquent	Candidose cutanéomuqueuse
Indéterminé	Développement excessif d'organismes non sensibles

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Rare	Leucopénie réversible (y compris neutropénie), Thrombocytopénie
Indéterminé	Agranulocytose réversible, Anémie hémolytique, Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick ¹

Affections du système immunitaire¹⁰

Indéterminée	Œdème angioneurotique, Anaphylaxie, Maladie sérique, Vascularite d'hypersensibilité
--------------	---

Affections du système nerveux

Peu fréquent	Étourdissements, Céphalées
Indéterminé	Hyperactivité réversible, Convulsions ² , Méningite aseptique

Affections gastro-intestinales

Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Nausée ³ , Vomissements
Peu fréquent	Indigestion
Indéterminé	Colite associée aux antibiotiques ⁴ , Glossophytie

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent	Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT ⁵
Indéterminée	Hépatite ⁶ , Ictère cholestatique ⁶

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent	Éruption cutanée, Prurit, Urticaire
Rare	Érythème polymorphe
Indéterminé	Syndrome de Stevens-Johnson, Épidermolyse nécrosante suraiguë, Dermate bulleuse ou exfoliatrice, Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ⁹ , et des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux.

Affections du rein et des voies urinaires

Indéterminé Néphrite interstitielle, cristallurie⁸

¹ Voir rubrique 4.4

² Voir rubrique 4.4

³ Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Les manifestations gastro-intestinales peuvent être atténuées en prenant CURAM au début d'un repas.

⁴ Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4)

⁵ Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue.

⁶ Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4).

⁷ En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, 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

Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline (voir rubrique 4.4).

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées.

Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés 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 de la famille des bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi

cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaires.

L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêta-lactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme étant le paramètre majeur 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 non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D;
- Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

Valeurs critiques

Les concentrations critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique sont celles 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' <i>E. coli</i> et de <i>P. mirabilis</i> dans la catégorie intermédiaire. Dans ce cas-là, il convient d'utiliser la valeur critique CMI S $\leq 0,5$ 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 phénoxy méthylpénicilline, 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.
5	La souche <i>S. saprophyticus</i> 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)
6	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.
7	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.
8	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 phénoxy méthylpénicilline et des isoxazolympénicillines pour les streptocoques du groupe B.
9	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.
10	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.
11	Susceptibilité déduite de la CMI de l'ampicilline.
12	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.
13	Les valeurs critiques reposent sur l'administration intraveineuse.
14	La plupart des souches de <i>M. catarrhalis</i> 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.
15	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.
16	L'activité intrinsèque de l'acide clavulanique chez <i>K. kingae</i> est telle que l'organisme est inhibé par l'acide clavulanique ≤ 2 mg/l. Par conséquent, aucune CMI pour l'amoxicilline- acide clavulanique ne peut être donnée.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces et il est souhaitable de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, en particulier pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un

avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Classes
<u>Espèces habituellement sensibles</u> Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline) [£] <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> et autres streptocoques bêta-hémolytiques Groupe des <i>Streptococcus viridans</i> Aérobies à Gram négatif <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i>
<u>Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut causer un problème</u> Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i> ^{\$} Aérobies à Gram négatif <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 sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Autres

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

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 formulation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (voir rubrique 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

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale.

Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70 %. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude, dans laquelle l'association amoxicilline/acide clavulanique (poudre pour suspension buvable en sachet 1000 mg/125 mg, trois fois par jour) était administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± DS)					
Substances actives administrées	Dose (mg)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} * (h)	ASC _(0-24h) (µg.h/ml)	T _{1/2} (h)
Amoxicilline					
AMX/AC 875 mg/125 mg	875	11,64 ±2,78	1,5 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ±0,21
Acide clavulanique					
AMX/AC 875 mg/125 mg	125	2,18 ±0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ±3,04	0,96 ±0,12
AMX – amoxicilline, AC – acide clavulanique * Médiane (intervalle)					

Les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique obtenues avec l'association amoxicilline/acide clavulanique sont similaires à celles obtenues après administration orale de doses équivalentes d'amoxicilline ou d'acide clavulanique seuls.

Distribution

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines.

Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été détectés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament, pour l'un ou l'autre constituant. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique sont également trouvées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Il a été montré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

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 de comprimés uniques d'amoxicilline/acide clavulanique 250 mg/125 mg ou 500 mg/125 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).

Age

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. 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.

Sexe

Après administration orale d'amoxicilline/acide clavulanique à des hommes et des femmes sains, le sexe n'a pas d'incidence significative sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline ni de l'acide clavulanique.

Patients insuffisants rénaux

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Une réduction plus prononcée de la clairance du médicament est observée pour l'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique, car une proportion supérieure d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit donc être sélectionnée de manière à éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant une concentration adéquate d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Patients insuffisants hépatiques

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

5.3. Données de précautions précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.

Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec Curam ou ses constituants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, povidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique.

Enrobage : triéthyl citrate, hypromellose, éthylcellulose, talc, laurylsulfate de sodium, alcool cétylique, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Conditions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 25°C. A conserver dans son emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Strips scellés film aluminium et polyéthylène.

Boîtes de 10, 12, 15, 16, 20, 30, 1000 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être vendues.

6.6. Précautions particulières d'utilisation et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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, selon le CDS version 04 du 03 Novembre 2017.

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Uniquement sur ordonnance