

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amoxicilline	500,00	mg
sous forme d'amoxicilline trihydratée		
Acide clavulanique	62,50	mg
sous forme de clavulanate de potassium		
pour un comprimé pelliculé.		

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles il a donné lieu et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment à certaines situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles.

Sur ces bases, ce médicament présente un intérêt tout particulier dans les indications suivantes :

- otites moyennes aiguës de l'adulte,
- sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites,
- surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention,
- exacerbations de bronchopneumopathies chroniques,
- pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
- cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
- infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les *Chlamydiae* (voir rubrique 4.4/Précautions d'emploi),
- parodontites,
- infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
- traitement de relais de la voie injectable.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologies exprimées en amoxicilline

ADULTES (poids \geq 40 kg)

Chez le patient à fonction rénale normale

- 2 g/jour en 2 prises dans les indications suivantes :
 - sinusites maxillaires aiguës,
 - surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention,
 - exacerbations de bronchopneumopathies chroniques,
 - parodontites.
- 3 g/jour en 3 prises dans les indications suivantes :
 - autres formes de sinusites,
 - otites moyennes aiguës,
 - cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
 - infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les *Chlamydiae* (voir rubrique 4.4/Précautions d'emploi),
 - infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
 - pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
 - traitement de relais de la voie injectable.

Chez le patient insuffisant rénal

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
Supérieure à 30 ml/min.	Pas d'adaptation posologique nécessaire.
Entre 10 et 30 ml/min.	1 g/125 mg toutes les 12 à 24 heures.
Inférieure à 10 ml/min.	Pour les patients traités ou non par hémodialyse, les conditions d'utilisation n'ont pas été établies.

Chez le patient âgé :

Pas d'adaptation posologique sauf si la clairance de la créatinine est \leq 30 ml/min. (voir « Posologie chez le patient insuffisant rénal »).

Mode d'administration

Voie orale.

A chaque prise, les 2 comprimés contenus dans une alvéole doivent être pris simultanément.

Prendre le médicament de préférence en début de repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines): tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines,
- allergie à l'un des constituants du médicament,
- antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Ce médicament EST GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas d'association avec le méthotrexate (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.

Des réactions immunoallergiques, dont des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les bêta-lactamines.

Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable.

Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.

L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10% des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.

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.

Précautions d'emploi

Comme avec toutes les bêta-lactamines, contrôler régulièrement la formule sanguine en cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline.

L'administration de fortes doses de bêta-lactamines, chez l'insuffisant rénal ou chez les patients présentant des facteurs prédisposants tels que des antécédents de convulsions, épilepsie traitée ou atteintes méningées peut exceptionnellement entraîner des convulsions.

Chez l'insuffisant rénal, pour des clairances de la créatinine inférieures ou égales à 30 ml/min., adapter la posologie (voir rubrique 4.2).

L'existence d'un faible débit urinaire est un facteur de risque de survenue d'une cristallurie.

En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, un apport hydrique suffisant doit être assuré pour réduire les risques de cristallurie.

Le risque de survenue d'effet indésirable hépatique (cholestase) est majoré en cas de traitement supérieur à 10 jours et tout particulièrement au-delà de 15 jours.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller les fonctions hépatique et rénale.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec précaution en cas d'atteinte hépatique.

Ce médicament contient 12,27 mg (0,31 mmol) de potassium par comprimé (soit 24,54 mg par prise) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hypokaliémiant.

Examens paracliniques

Incidences sur les paramètres biologiques :

Une positivité du test de Coombs direct a été obtenue en cours de traitement par des bêta-lactamines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par l'association amoxicilline/acide clavulanique. De fausses positivités de ce test liées à la présence d'acide clavulanique, ont aussi été observées.

A de très fortes concentrations, l'amoxicilline tend à :

- diminuer les résultats des dosages de la glycémie,
- interférer dans les déterminations du taux de protides totaux du sérum par réaction colorée,
- donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Méthotrexate

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

Associations à prendre en compte

+ Allopurinol (et par extrapolation, autres inhibiteurs de l'uricosynthèse)

Risque accru de réactions cutanées.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour l'amoxicilline, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique lié à l'utilisation de l'amoxicilline.

Pour l'acide clavulanique, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation de l'acide clavulanique au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Chez des femmes ayant un risque d'accouchement imminent et recevant l'association amoxicilline-acide clavulanique, a été observée une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés.

En conséquence, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le passage de l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose, ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Infections et infestations

Fréquent : Candidose cutanéomuqueuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cas d'éosinophilie ont été signalés.

Rare : Leucopénie (neutropénie), agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.

Affections du système immunitaire

Manifestations allergiques dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire, très rare anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique, vascularite d'hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Très rare : Convulsions.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Diarrhées, selles molles.

Fréquent : Nausées, vomissements.

Peu fréquent : Dyspepsie et douleurs abdominales.

Très rare : Colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentation modérée et asymptomatique des ASAT, ALAT ou phosphatases alcalines.

Très rare : Ictère et/ou hépatite cholestatique ou mixte.

Ces cas semblent survenir plus volontiers chez des patients âgés et de sexe masculin et lors d'un traitement prolongé (de plus de 10 jours et en particulier pour des traitements supérieurs à 15 jours).

Ces effets surviennent au cours du traitement mais dans certains cas peuvent n'apparaître que plusieurs semaines après l'arrêt de celui-ci.

L'examen histopathologique du foie met habituellement en évidence une cholestase centro-lobulaire.

L'évolution est généralement favorable mais peut être prolongée de quelques semaines. De très rares cas d'évolution fatale ont été observés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée, prurit et urticaire.

Rare : Erythème polymorphe.

Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative et pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4/Mises en garde). Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution.

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas de néphrite interstitielle aiguë, cristallurie ont été signalés.

4.9. Surdosage

Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales (cristallurie - voir rubrique 4.4/Précautions d'emploi) et gastro-intestinales.

Le traitement en est symptomatique en surveillant particulièrement l'équilibre hydroélectrolytique. L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE,
Code ATC : J01CR02.

Ce médicament est une formulation associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique, puissant inhibiteur de bêta-lactamases. L'acide clavulanique inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des bêta-lactamases produites par des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

De ce fait, ce médicament se montre actif sur un nombre important de bactéries y compris les bactéries résistantes par sécrétion de bêta-lactamases de type essentiellement pénicillinases, que cette résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille, *Proteus mirabilis*) ou naturelle (klebsielles, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/l et R > 16 mg/l

CMI pneumocoque : S ≤ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l.

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.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<p><u>ESPÈCES SENSIBLES</u></p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Staphylococcus méti-S</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Burkholderia pseudo-mallei</i> <i>Campylobacter</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Eikenella</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Vibrio cholerae</i></p> <p>Anaérobies <i>Actinomyces</i> <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Veillonella</i></p> <p>Autres <i>Bartonella</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira</i> <i>Treponema</i></p>	<p>15 - 35%</p> <p>10 - 30%</p> <p>0 - 20%</p> <p>10 - 20%</p> <p>0 - 40%</p> <p>0 - 30%</p>

<p>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES (<i>in vitro</i> de sensibilité intermédiaire)</p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i></p>	<p>40 - 80%</p>
<p>ESPÈCES RÉSISTANTES</p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus méti-R *</i></p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> <i>Legionella</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus rettgeri</i> <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Yersinia enterocolitica</i></p> <p>Autres <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Rickettsia</i></p>	

*La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques conduites chez l'adulte ont démontré la bioéquivalence des formes orales.

Chacun des deux composants de la formulation montre sensiblement les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques, notamment : temps du pic sérique, volume de distribution, biodisponibilité, clairance rénale, et demi-vie d'élimination.

Absorption

La présence d'acide clavulanique ne modifie pas les qualités de l'amoxicilline au plan de l'absorption et de la biodisponibilité.

Les profils d'absorption des deux composants de ce médicament sont semblables.

L'absorption de l'acide clavulanique est cependant significativement augmentée lorsque le médicament est pris au début du repas.

Distribution

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale d'un sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

- 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 90 minutes
- 3 à 5 mg/l pour l'acide clavulanique, en 50 à 60 minutes.

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale de 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

- 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 120 minutes
- 2 à 3 mg/l pour l'acide clavulanique, en 60 à 100 minutes.

Chez l'enfant, les pics sériques, 30 à 40 minutes après une prise unitaire orale de 26,67 mg/kg d'amoxicilline et de 3,33 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml sont de l'ordre de :

- 11,37 mg/l pour l'amoxicilline,
- 2,47 mg/l pour l'acide clavulanique.

Chez le nourrisson, 30 à 60 minutes après une prise unitaire orale de 20 mg/kg d'amoxicilline et de 2,5 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml, les pics sériques sont de l'ordre de :

- 7,5 mg/l pour l'amoxicilline,
- 1,5 mg/l pour l'acide clavulanique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire. L'amoxicilline passe dans le lait maternel ; pas de données disponibles chez la femme allaitante pour l'acide clavulanique.

Biodisponibilité

- de l'amoxicilline : 85%
- de l'acide clavulanique : 75%.

La diffusion simultanée est de même ordre de grandeur pour chacun des deux composants dans la plupart des tissus et milieux biologiques. Ainsi, le rapport entre taux tissulaires (ou milieux biologiques) et taux sériques est en moyenne de :

dans l'oreille moyenne :

- 45% pour l'amoxicilline,
- 30% pour l'acide clavulanique.

dans le tissu cutané :

- 33% pour l'amoxicilline,
- 26% pour l'acide clavulanique.

dans la bile :

- 86% pour l'amoxicilline,
- 50% pour l'acide clavulanique.

dans le liquide pleural :

- 71% pour l'amoxicilline,
- 91% pour l'acide clavulanique.

Dans le liquide péritonéal et les expectorations, l'amoxicilline et l'acide clavulanique sont également retrouvés.

Demi-vies d'élimination

- pour 1 sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique :
 - 60 à 70 minutes pour l'amoxicilline,
 - 55 à 65 minutes pour l'acide clavulanique.
- pour 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique :
 - 55 à 100 minutes pour l'amoxicilline,
 - 55 à 80 minutes pour l'acide clavulanique.

Taux de liaison aux protéines plasmatiques (déterminé par ultrafiltration) de même ordre :

- 17% pour l'amoxicilline
- 22% pour l'acide clavulanique.

Biotransformation

L'amoxicilline est très partiellement transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque. L'acide clavulanique est en partie transformé en métabolites de faible poids moléculaire.

Excrétion

L'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale.

Chaque composant est retrouvé dans les urines sous forme active, à très fortes concentrations :

- supérieures à 1 000 mg/l pour l'amoxicilline,
 - supérieures à 150 mg/l pour l'acide clavulanique,
- dans les urines recueillies entre 2 et 4 heures, recueillies après une dose de 500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique.

Les quantités dosées dans les urines recueillies pendant les 6 premières heures représentent :

- 65% de la dose administrée pour l'amoxicilline,
- 30 à 45% de la dose administrée pour l'acide clavulanique.

Chez l'insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min.), la demi-vie de l'acide clavulanique augmente moins que celle de l'amoxicilline qui conditionne l'adaptation éventuelle de la posologie.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : crospovidone, silice colloïdale hydratée, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose faiblement substituée.

Pelliculage : OPADRY OY-S-7300 ou SEPIFILM 805 blanc (hypromellose, macrogol 4000, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16, 20, 24, 40 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100 route de Versailles
78163 MARLY LE ROI CEDEX

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 353 370-2 ou 34009 353 370 2 3 : 16 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 353 371-9 ou 34009 353 371 9 1 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 353 372-5 ou 34009 353 372 5 2 : 24 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 353 373-1 ou 34009 353 373 1 3 : 40 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 353 374-8 ou 34009 353 374 8 1 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Amoxicilline500,00 mg
sous forme d'amoxicilline trihydratée

Acide clavulanique62,50 mg
sous forme de clavulanate de potassium

pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients à effet notoire : sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîtes de 16, 20, 24, 40 ou 100.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

2 comprimés ...fois/jour, pendant ...jours.

1 prise = 1 g = 2 comprimés de AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg = le contenu d'une alvéole.

Les 2 comprimés de AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg doivent être avalés de préférence au début des repas.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Risque d'allergie.

Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire/Exploitant

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100 route de Versailles
78163 MARLY LE ROI CEDEX

Fabricant

GLAXO WELLCOME PRODUCTION

100 route de Versailles
78163 MARLY LE ROI CEDEX

12. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

Contient 1 g soit 2 comprimés d' AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire/Exploitant : LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PÉREPTION

Sans objet.

4. NUMÉRO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

ANNEXE III B

NOTICE

[Concerne les médicaments pouvant être obtenus uniquement sur ordonnance :]

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament. Elle contient des informations importantes sur votre traitement.

Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

[Dénomination du médicament]

AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

[Liste complète des substances actives et des excipients]

- Les substances actives sont :
Amoxicilline500,00 mg
sous forme d'amoxicilline trihydratée

Acide clavulanique62,50 mg
sous forme de clavulanate de potassium

pour un comprimé pelliculé.
- Les autres composants sont :
Noyau : crospovidone, silice colloïdale hydratée, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose faiblement substituée.

Pelliculage : OPADRY OY-S-7300 ou SEPIFILM 805 blanc (hypromellose, macrogol 4000, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171).

[Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent]

Titulaire/Exploitant

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100 route de Versailles
78163 MARLY LE ROI CEDEX

Fabricant

GLAXO WELLCOME PRODUCTION

100 route de Versailles
78163 MARLY LE ROI CEDEX

1. QU'EST-CE QUE AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

[Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique]

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé. Boîtes de 16, 20, 24, 40 ou 100 comprimés.

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des bêta-lactamines associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique.

[Indications thérapeutiques]

Ce médicament est indiqué dans le traitement des infections dues aux germes sensibles et/ou après un traitement par ce même médicament administré par voie injectable, notamment dans certaines situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)?

[Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament]

Sans objet.

[Contre-indications]

Ne pas prendre AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) dans les cas suivants :

- allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines,
- allergie connue à l'un des composants du médicament (voir composition),
- antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ en association avec le méthotrexate (voir Prise ou utilisation d'autres médicaments).

[Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales]

Prendre des précautions particulières avec AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) :

Mises en garde

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.

Avant de prendre ce traitement, prévenez votre médecin si à l'occasion d'un traitement antibiotique antérieur (même avec une autre famille d'antibiotique), une réaction allergique est apparue : urticaire ou autres éruptions cutanées, démangeaisons, brusque gonflement du visage et du cou d'origine allergique (oedème de Quincke)...

La survenue, en début de traitement, d'une rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules, et accompagnée de fièvre, doit faire suspecter une réaction grave appelée pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir 4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?) ; prévenez votre médecin immédiatement car cela impose l'arrêt du traitement ; cette réaction va contre-indiquer toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée dans un même médicament à une autre substance active.

La survenue de diarrhée au cours d'un traitement antibiotique ne doit pas être traitée sans avis médical.

Précautions d'emploi

L'administration de fortes doses de bêta-lactamines chez l'insuffisant rénal ou chez les patients ayant eu par exemple des convulsions antérieurement, une épilepsie traitée ou des atteintes méningées, peut exceptionnellement entraîner des convulsions.

Utiliser ce médicament AVEC PRÉCAUTION en cas :

- d'insuffisance rénale,
- d'atteinte hépatique.

Boire abondamment pendant la durée du traitement.

Ce médicament contient 12,27 mg de potassium par comprimé (soit 24,54 mg par prise) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en potassium.

Ce médicament peut fausser certains résultats d'analyse biologique : test de Coombs, glycémie, protides totaux sériques, recherche de glucose dans les urines. Prévenez votre médecin de la prise de l'association amoxicilline/acide clavulanique, si ces examens vous sont prescrits.

[Interactions avec les aliments et les boissons]

Sans objet.

[Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement]

Grossesse

Ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse que sur les conseils de votre médecin. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

Chez des femmes ayant un risque d'accouchement imminent et recevant l'association amoxicilline-acide clavulanique, il a été observé une augmentation du risque d'inflammation de l'intestin (entérocólite) chez les nouveau-nés.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

L'allaitement est possible avec la prise de ce médicament. Si le nouveau-né présente des troubles tels que diarrhée, éruptions sur la peau, candidose (affection due à certains champignons microscopiques), avertissez immédiatement votre médecin qui vous conseillera sur la conduite à tenir car ces effets sur votre enfant peuvent être dus à ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

[Sportifs]

Sans objet.

[Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines]

Sans objet.

[Liste des excipients à effet notable]

Sans objet.

[Interaction avec d'autres médicaments]

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, notamment du méthotrexate, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT PRENDRE AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)?

[Instructions pour un bon usage]

Sans objet.

[Posologie]

DANS TOUS LES CAS SE CONFORMER STRICTEMENT À L'ORDONNANCE DE VOTRE MÉDECIN.

A titre indicatif, chez l'adulte (poids \geq 40 kg) : la posologie usuelle est de 2 comprimés 2 à 3 fois par jour, soit 4 à 6 comprimés par jour.

1 prise = 1 g = 2 comprimés d'AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg= le contenu d'une alvéole.

La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

Si vous avez l'impression que l'effet de **AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) est trop fort ou trop faible**, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

[Mode et/ou voie(s) d'administration]

Voie orale.

Les 2 comprimés de AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg doivent être avalés de préférence au début des repas.

[Fréquence d'administration]

2 à 3 prises par jour.

[Durée du traitement]

Pour être efficace, cet antibiotique doit être utilisé régulièrement aux doses prescrites, et aussi longtemps que votre médecin vous l'aura conseillé.

La disparition de la fièvre, ou de tout autre symptôme ne signifie pas que vous êtes complètement guéri. L'éventuelle impression de fatigue n'est pas due au traitement antibiotique mais à l'infection elle-même. Le fait de réduire ou de suspendre son traitement serait sans effet sur cette impression et retarderait votre guérison.

[Symptômes et instructions en cas de surdosage]

Si vous avez pris plus de AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) que vous n'auriez dû : Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

[Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses]

Si vous oubliez de prendre **AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)** : Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

[Risque de syndrome de sevrage]

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

[Description des effets indésirables]

Comme tous les médicaments, **AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)** est susceptible d'avoir des effets indésirables :

Les plus fréquemment observés :

- Candidose (infection due à certains champignons microscopiques), diarrhées, selles molles, nausées, vomissements.

En cas de diarrhées survenant au cours du traitement, prenez rapidement avis auprès de votre médecin.

NE JAMAIS PRENDRE DE TRAITEMENT ANTIDIARRHEIQUE SANS PRESCRIPTION MEDICALE.

Les effets peu fréquemment ou rarement observés :

- vertiges, céphalées (maux de tête),
- dyspepsie (digestion difficile) et douleurs abdominales,
- augmentation modérée et sans signes cliniques des transaminases et phosphatases alcalines (enzymes du foie),
- éruption cutanée, prurit (démangeaisons), urticaire, érythème cutané,
- leucopénie réversible (baisse plus ou moins importante du nombre de globules blancs dans le sang), neutropénie réversible (baisse de certains globules blancs : neutrophiles dans le sang), agranulocytose réversible (chute importante du nombre de certains globules blancs dans le sang), thrombocytopénie réversible (baisse du nombre de plaquettes dans le sang), anémie hémolytique réversible (par destruction des globules rouges).

Les effets très rarement observés :

- allergie généralisée (dont choc allergique), maladie sérique (éruption cutanée avec fièvre et douleurs articulaires), vascularite allergique (inflammation des petits vaisseaux sanguins) (voir Prendre des précautions particulières/Mises en garde),
- convulsions,
- colite pseudo-membraneuse (inflammation de l'intestin avec diarrhée et/ou douleurs abdominales), colite hémorragique (inflammation de l'intestin avec diarrhée et/ou saignements),
- hépatite, jaunisse,
- syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre de façon très grave à tout le corps), dermatite bulleuse ou exfoliative (inflammation de la peau avec bulles),
- pustulose exanthématique aiguë généralisée (rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules et accompagnée de fièvre, voir Prendre des précautions particulières/Mises en garde).

Des cas de :

- éosinophilie (augmentation de certains globules blancs dans le sang),
- allergies pouvant se manifester de façon plus ou moins grave : urticaire, œdème de Quincke (brusque gonflement du visage et du cou), gêne respiratoire (voir Prendre des précautions particulières/Mises en garde),
- néphrite interstitielle (maladie inflammatoire des reins) et cristallurie (présence de cristaux dans les urines)

ont été signalés.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)?

[Conditions de conservation et date de péremption]

Pas de précautions particulières de conservation.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

[Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

CONSEILS / EDUCATION SANITAIRE

QUE SAVOIR SUR LES ANTIBIOTIQUES ?

Les antibiotiques sont efficaces pour combattre les infections dues aux bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Aussi, votre médecin a choisi de vous prescrire cet antibiotique parce qu'il convient précisément à votre cas et à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage abusif ou inapproprié des antibiotiques.

Vous risquez de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou même de rendre inactif ce médicament, si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre,
- les moments de prise,
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1) N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.**
- 2) Respectez strictement votre ordonnance.**
- 3) Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.**
- 4) Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne, il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.**
- 5) Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament.**