

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Augmentin 500 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει amoxicillin trihydrate που αντιστοιχεί σε amoxicillin 500 mg και clavulanate potassium που αντιστοιχεί σε clavulanic acid 125 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Λευκό έως υπόλευκο, ωοειδούς σχήματος δισκίο, που φέρει στη μια πλευρά χαραγμένα τα γράμματα AC με μια εγκοπή στη μέση.

Η εγκοπή είναι μόνο για να διευκολύνει τη θραύση για διευκόλυνση της κατάποσης και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Augmentin ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων σε ενηλίκους και παιδιά (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1):

- Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (επαρκώς διαγνωσμένη)
- Οξεία μέση ωτίτιδα
- Οξείες επιδεινώσεις χρόνιας βρογχίτιδας (επαρκώς διαγνωσμένες)
- Εξωνοσοκομειακή πνευμονία
- Κυστίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Δερματικές λοιμώξεις και λοιμώξεις μαλακών μορίων, συγκεκριμένα κυτταρίτιδα, δήγματα από ζώα, σοβαρά οδοντικά αποστήματα με επεκτεινόμενη κυτταρίτιδα
- Οστικές και αρθρικές λοιμώξεις, ιδιαίτερα οστεομυελίτιδα

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με την κατάλληλη χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι δόσεις εκφράζονται σε όλο το κείμενο ως προς το περιεχόμενο σε αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ με εξαίρεση όταν οι δόσεις δηλώνονται ως προς ένα μεμονωμένο συστατικό.

Η δόση Augmentin που επιλέγεται για τη θεραπεία μιας μεμονωμένης λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη:

- Τα αναμενόμενα παθογόνα και την πιθανή τους ευαισθησία σε αντιβακτηριακούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4)
- Τη βαρύτητα και το σημείο της λοίμωξης
- Την ηλικία, το βάρος και τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς, όπως φαίνεται παρακάτω.

Η χρήση εναλλακτικών μορφών Augmentin (π.χ. εκείνες που παρέχουν υψηλότερες δόσεις αμοξικιλίνης ή/και διαφορετικές αναλογίες αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ) θα πρέπει να εξετάζεται όπου θεωρείται απαραίτητη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Για ενήλικες και παιδιά  $\geq 40$  kg, αυτό το σκεύασμα Augmentin παρέχει συνολική ημερήσια δόση 1500 mg αμοξικιλίνη/375 mg κλαβουλανικού οξέος, όταν χορηγείται σύμφωνα με τις παρακάτω συστάσεις. Σε παιδιά  $< 40$  kg, αυτό το σκεύασμα Augmentin παρέχει συνολική ημερήσια δόση 2400 mg αμοξικιλίνη/600 mg κλαβουλανικού οξέος, όταν χορηγείται σύμφωνα με τις παρακάτω συστάσεις. Εάν θεωρηθεί ότι απαιτείται υψηλότερη ημερήσια δόση αμοξικιλίνης, συνιστάται να επιλεγθεί άλλο σκεύασμα Augmentin, προκειμένου να αποφευχθεί η χορήγηση περιττών υψηλών ημερήσιων δόσεων κλαβουλανικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από την ανταπόκριση του ασθενούς. Ορισμένες λοιμώξεις (π.χ. οστεομυελίτιδα) απαιτούν μεγαλύτερες περιόδους θεραπείας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να επεκταθεί πέραν των 14 ημερών χωρίς επανεξέταση (βλ. παράγραφο 4.4. σχετικά με την παρατεταμένη θεραπεία).

#### Ενήλικοι και παιδιά $\geq 40$ kg

Μία δόση 500 mg/125 mg λαμβανόμενη τρεις φορές την ημέρα

#### Παιδιά $< 40$ kg

20 mg/5 mg/kg/ημέρα έως 60 mg/15 mg/kg/ημέρα χορηγούμενα σε τρεις ισομερώς κατανεμημένες δόσεις,

Τα παιδιά μπορούν να λάβουν θεραπεία με δισκία, εναιωρήματα Augmentin.

Επειδή τα δισκία δεν μπορούν να διαιρεθούν, παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg δεν πρέπει να λαμβάνουν δισκία Augmentin.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την ληφθήσα δόση (mg /kg /βάρος σώματος) σε παιδιά που ζυγίζουν 25 κιλά έως 40 κιλά μετά τη χορήγηση ενός μονού δισκίου 500 mg/125 mg.

Βάρος σώματος [kg]	40	35	30	25	Συνιστούμενη μονή δόση [mg/kg βάρους σώματος] (βλέπε παραπάνω)
Amoxicillin [mg/kg βάρους σώματος] ανά μονή δόση (1 επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Clavulanic acid [mg/kg βάρους σώματος] ανά μονή δόση (1 επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω ή που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg, θα πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνουν Augmentin εναιώρημα.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για δόσεις σκευασμάτων Augmentin 4:1 υψηλότερες από 40 mg/10 mg/kg την ημέρα σε παιδιά κάτω των 2 ετών

### Ηλικιωμένοι

Δεν θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Οι αναπροσαρμογές της δόσης βασίζονται στο μέγιστο συνιστώμενο επίπεδο αμοξικιλίνης. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) μεγαλύτερη από 30 ml/min.

*Ενήλικοι και παιδιά ≥ 40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg δύο φορές την ημέρα
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg άπαξ ημερησίως
Αιμοδιύλιση	500 mg/125 mg κάθε 24 ώρες συν 500 mg/125 mg κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης να επαναλαμβάνονται στο τέλος της αιμοδιύλισης (καθώς οι συγκεντρώσεις τόσο της αμοξικιλίνης όσο και του κλαβουλανικού οξέος στο πλάσμα μειώνονται)

*Παιδιά < 40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3.75 mg/kg δύο φορές την ημέρα (μέγιστο 500 mg/125 mg δύο φορές την ημέρα).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3.75 mg/kg ως εφάπαξ ημερήσια δόση (μέγιστο 500 mg/125 mg).
Αιμοδιύλιση	15 mg/3.75 mg/kg την ημέρα μία φορά την ημέρα. Πριν την αιμοκάθαρση 15 mg/3.75 mg/kg. Προκειμένου να αποκατασταθούν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του φαρμάκου, 15 mg/3.75 mg ανά kg θα πρέπει να χορηγηθούν μετά την αιμοκάθαρση.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Χορήγηση με προσοχή και έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Τρόπος χορήγησης

Το Augmentin προορίζεται για χρήση από το στόμα.

Το Augmentin θα πρέπει να χορηγείται μαζί με ένα γεύμα ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ενδεχόμενη γαστρεντερική δυσανεξία.

Η θεραπεία μπορεί να αρχίζει παρεντερικά σύμφωνα με την ΠΧΠ της ενδοφλέβιας μορφής και να συνεχίζεται με σκεύασμα χορηγούμενο από το στόμα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες σε οποιαδήποτε από τις πενικιλίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό σοβαρής άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλαξία) σε άλλον β-λακταμικό παράγοντα (π.χ. κεφαλοσπορίνη, καρβαπενέμη ή μονοβακτάμη).

Ιστορικό ίκτερου/ηπατικής δυσλειτουργίας λόγω αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Πριν από την έναρξη θεραπείας με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, θα πρέπει να γίνει προσεκτική διερεύνηση αναφορικά με προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες ή άλλους παράγοντες με β-λακτάμη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και των σοβαρών ανεπιθύμητων δερματικών αντιδράσεων) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με πενικιλίνη. Αυτές οι αντιδράσεις είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν σε άτομα που έχουν ιστορικό υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη και σε ατοπικά άτομα. Εάν παρουσιαστεί μια αλλεργική αντίδραση, η θεραπεία με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.

Στην περίπτωση που μία λοίμωξη είναι λοίμωξη που οφείλεται αποδεδειγμένα σε μικροοργανισμό(ούς) ευαίσθητου(ους) στην αμοξικιλίνη, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής από αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ σε αμοξικιλίνη σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες.

Αυτό το σκεύασμα Augmentin δεν είναι κατάλληλο προς χρήση όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος τα πιθανολογούμενα παθογόνα να έχουν μειωμένη ευαισθησία ή αντοχή σε β-λακταμικούς παράγοντες που δεν οφείλεται σε β-λακταμάσες που αναστέλλονται από το κλαβουλανικό οξύ. Αυτό το σκεύασμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ανθεκτικού στην πενικιλίνη *S. pneumoniae*.

Σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σε αυτούς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να αποφεύγεται εάν υπάρχει υπόνοια λοιμώδους μονοπυρήνωσης, καθώς έχει σχετιστεί η εκδήλωση ενός ιλαροειδούς εξανθήματος με αυτή την πάθηση μετά από χρήση αμοξικιλίνης.

Η ταυτόχρονη χρήση αλλοπουρινόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμοξικιλίνη μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων.

Η παρατεταμένη χρήση μπορεί ενίοτε να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών.

Η εμφάνιση κατά την έναρξη της θεραπείας πυρετού και γενικευμένου φλυκταινώδους ερυθήματος μπορεί να είναι σύμπτωμα οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) (βλ. παράγραφο 4.8). Η αντίδραση αυτή απαιτεί την διακοπή του Augmentin και αντενδείκνυται οποιαδήποτε επακόλουθη χορήγηση αμοξικιλίνης.

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.8).

Ηπατικά περιστατικά έχουν αναφερθεί κυρίως σε άρρενες και ηλικιωμένους ασθενείς και μπορεί να σχετίζονται με παρατεταμένη θεραπεία. Τέτοια περιστατικά πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σε παιδιά. Σε όλους τους πληθυσμούς, τα σημεία και συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την θεραπεία, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μην γίνουν αντιληπτά μέχρι αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνήθως είναι αναστρέψιμα. Τα ηπατικά περιστατικά μπορεί να είναι σοβαρά και σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί θάνατοι. Αυτοί σχεδόν πάντα συνέβησαν σε ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη πάθηση ή με παράλληλη λήψη φαρμάκων γνωστών για την δυνητικά ηπατική τους τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.8).

Συσχετιζόμενη με αντιβιοτικά κολίτιδα έχει αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιβακτηριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αμοξικιλίνης και μπορεί η βαρύτητά της να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, είναι σημαντικό να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια της χορήγησης οποιωνδήποτε αντιβιοτικών ή μετά από την χορήγηση. Στην περίπτωση που εμφανισθεί κολίτιδα σχετιζόμενη με το αντιβιοτικό, η χορήγηση αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος πρέπει να διακοπεί άμεσα, να ζητηθεί η συμβουλή γιατρού και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση αντενδείκνυται η χρήση αντι περιστατικών φαρμάκων.

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας ενδείκνυται περιοδική αξιολόγηση της λειτουργίας των οργάνων, συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής, ηπατικής και αιμοποιητικής λειτουργίας.

Σπάνιως έχει αναφερθεί επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ. Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη παρακολούθηση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα αντιπηκτικά. Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές της δόσης των λαμβανόμενων από το στόμα αντιπηκτικών, ώστε να διατηρείται το επιθυμητό επίπεδο αντιπηκτικής δράσης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με το βαθμό της δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με μειωμένη παραγωγή ούρων, πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί κρυσταλλουρία κυρίως με παρεντερική θεραπεία. Κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων αμοξικιλίνης, ενδείκνυται η διατήρηση επαρκούς πρόσληψης υγρών και παραγωγής ούρων για να μειωθεί η πιθανότητα σχηματισμού κρυστάλλων αμοξικιλίνης στα ούρα. Σε ασθενείς με ουροκαθετήρες, θα πρέπει να τηρείται τακτικός έλεγχος βατότητας (βλ. παράγραφο 4.9). Κατά τη θεραπεία με αμοξικιλίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ενζυματικές μέθοδοι με οξειδάση της γλυκόζης κατά τον έλεγχο για παρουσία γλυκόζης στα ούρα επειδή ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να παρουσιαστούν με μη ενζυματικές μεθόδους.

Η παρουσία κλαβουλανικού οξέος στο Augmentin μπορεί να προκαλέσει μη ειδική σύνδεση IgG και λευκωματίνης με ερυθροκυτταρικές μεμβράνες και να οδηγήσει σε ψευδώς θετικό έλεγχο Coombs.

Υπάρχουν αναφορές θετικών αποτελεσμάτων κατά τη χρήση της διαγνωστικής εξέτασης Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA σε ασθενείς που λαμβάνουν

αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, οι οποίοι στη συνέχεια βρέθηκε ότι δεν είχαν λοίμωξη από *Aspergillus*. Διασταυρούμενες αντιδράσεις με μη-ασπεργιλικά πολυσακχαρίδια και πολυφουράνες κατά τον έλεγχο με το τεστ Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA έχουν αναφερθεί. Επομένως, θετικά αποτελέσματα δοκιμασιών σε ασθενείς που λαμβάνουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και να επιβεβαιώνονται με άλλες διαγνωστικές μεθόδους.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Λαμβανόμενα από το στόμα αντιπηκτικά

Λαμβανόμενα από το στόμα αντιπηκτικά και πενικιλινούχα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην πράξη χωρίς αναφορές αλληλεπίδρασης. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιπτώσεις παρατεταμένου διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) σε ασθενείς που θεραπεύονται με λήψη ακενοκουμαρόλης ή βαρφαρίνης και στους οποίους χορηγείται ένα σχήμα αμοξικιλίνης. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά ο χρόνος προθρομβίνης ή ο διεθνής κανονικοποιημένος λόγος (INR) κατά την προσθήκη ή την απόσυρση της αμοξικιλίνης. Επιπλέον, ενδέχεται να είναι απαραίτητες αναπροσαρμογές της δόσης λαμβανόμενων από το στόμα αντιπηκτικών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

##### Μεθοτρεξάτη

Οι πενικιλίνες ενδέχεται να μειώσουν την έκκριση μεθοτρεξάτης, γεγονός που προκαλεί ενδεχόμενη αύξηση τοξικότητας.

##### Προβενεσίδη

Η συγχορήγηση με προβενεσίδη δεν συνιστάται. Η προβενεσίδη μειώνει τη νεφρική σωληναριακή απέκκριση της αμοξικιλίνης. Η συγχορήγηση με προβενεσίδη μπορεί να αυξήσει και να επιμηκύνει τα επίπεδα αμοξικιλίνης στο αίμα αλλά όχι του κλαβουλανικού οξέος.

##### Mycophenolate mofetil

Σε ασθενείς που λαμβάνουν mycophenolate mofetil, μετά την έναρξη από του στόματος χορήγησης αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος παρατηρήθηκε μείωση της προ της χορήγησης συγκέντρωσης του δραστικού μεταβολίτη μυκοφαινολικό οξύ (MPA) κατά περίπου 50%. Η μεταβολή των προ χορήγησης επιπέδων μπορεί να μην αντιπροσωπεύει επακριβώς τις μεταβολές στη συνολική έκθεση στο MPA. Επομένως αλλαγή της δόσης του mycophenolate mofetil κανονικά δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητη, σε απουσία κλινικής ένδειξης δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Ωστόσο, στενή κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να ακολουθείται κατά τη διάρκεια του συνδυασμού και αμέσως μετά τη θεραπεία με το αντιβιοτικό.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη χρήση αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος κατά τη διάρκεια της κύησης σε ανθρώπους δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών. Σε μία μόνο μελέτη σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό, παρατηρήθηκε ότι προφυλακτική αγωγή με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ελκονεκρωτικής εντεροκολίτιδας των νεογνών. Η χρήση πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν θεωρείται απαραίτητη από το γιατρό.

#### Θηλασμός

Και οι δύο ουσίες αποβάλλονται στο μητρικό γάλα (τίποτα δεν είναι γνωστό για τις επιδράσεις του κλαβουλανικού οξέος στο βρέφος που θηλάζει). Συνεπώς, στο βρέφος που θηλάζει είναι πιθανή η εμφάνιση διάρροιας και μυκητιασικής λοίμωξης των βλεννογόνων, οπότε μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί ο θηλασμός. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ευαισθητοποίησης. Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια του θηλασμού μετά από αξιολόγηση του οφέλους/του κινδύνου από το θεράποντα γιατρό.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, ενδέχεται να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις, ζάλη, σπασμοί), οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) είναι διάρροια, ναυτία και έμετος. Οι ΑΕ από κλινικές δοκιμές και μετεγκριτική παρακολούθηση με το Augmentin, ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την Κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA και παρατίθενται παρακάτω.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ορολογίες.

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

<u>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</u>	
Βλεννογονοδερματική καντιντίαση	Συχνή
Υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>	
Αναστρέψιμη λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης ουδετεροπενίας)	Σπάνια
Θρομβοκυτταροπενία	Σπάνια
Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία	Μη γνωστή
Αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστή
Παρατεταμένος χρόνος ροής και	Μη γνωστή

χρόνος προθρομβίνης <sup>1</sup>	
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>10</sup></u>	
Αγγειονευρωτικό οίδημα	Μη γνωστή
Αναφυλαξία	Μη γνωστή
Σύνδρομο ομοιάζον με ορονοσία	Μη γνωστή
Αγγειακή υπερευαισθησία	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>	
Ζάλη	Όχι συχνή
Κεφαλαλγία	Όχι συχνή
Αναστρέψιμη υπερδραστηριότητα	Μη γνωστή
Σπασμοί <sup>2</sup>	Μη γνωστή
Άσηπτη μηνιγγίτιδα	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</u>	
Διάρροια	Πολύ συχνή
Ναυτία <sup>3</sup>	Συχνή
Έμετος	Συχνή
Δυσπεψία	Όχι συχνή
Κολίτιδα σχετιζόμενη με το αντιβιοτικό <sup>4</sup>	Μη γνωστή
Μελανή τριχωτή γλώσσα	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u>	
Αυξήσεις AST και/ή ALT <sup>5</sup>	Όχι συχνές
Ηπατίτιδα <sup>6</sup>	Μη γνωστή
Χολοστατικός ίκτερος <sup>6</sup>	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού<sup>7</sup></u>	
Δερματικό εξάνθημα	Όχι συχνή
Κνησμός	Όχι συχνή
Κνίδωση	Όχι συχνή
Πολύμορφο ερύθημα	Σπάνια
Σύνδρομο Stevens-Johnson	Μη γνωστή
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Μη γνωστή
Πομφολυγώδης αποφολιδωτική δερματίτιδα	Μη γνωστή
Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) <sup>9</sup>	Μη γνωστή
Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>	
Διάμεση νεφρίτιδα	Μη γνωστή
Κρυσταλλουρία <sup>8</sup>	Μη γνωστή
<sup>1</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4 <sup>2</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4 <sup>3</sup> Η ναυτία σχετίζεται συχνότερα με υψηλότερες δόσεις λαμβανόμενες από το στόμα. Αν οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι έκδηλες, μπορούν να περιοριστούν με τη λήψη αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος μαζί με ένα γεύμα. <sup>4</sup> Συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της αιμορραγικής κολίτιδας	



(βλ. παράγραφο 4.4)

<sup>5</sup> Μια μέτρια αύξηση σε AST και/ή ALT έχει σημειωθεί σε ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά της κατηγορίας β-λακτάμης, αλλά η σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

<sup>6</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν σημειωθεί με άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>7</sup> Αν αναφερθεί οποιαδήποτε δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>8</sup> Βλέπε παράγραφο 4.9

<sup>9</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4

<sup>10</sup> Βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

##### Συμπτώματα και σημεία υπερδοσολογίας

Μπορεί να εμφανιστούν γαστρεντερικά συμπτώματα και διαταραχή του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών. Έχει παρατηρηθεί σχηματισμός κρυστάλλων αμοξικιλίνης στα ούρα, ο οποίος, ενίοτε, οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σε αυτούς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις.

Έχει αναφερθεί ότι η αμοξικιλίνη καθιζάνει σε ουροκαθετήρες, κυρίως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων. Θα πρέπει να τηρείται τακτικός έλεγχος βατότητας (βλ. παράγραφο 4.4)

##### Θεραπεία δηλητηρίασης

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά, δίνοντας προσοχή στο ισοζύγιο νερού/ηλεκτρολυτών.

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμοί πενικιλινών, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων β-λακταμάσης, κωδικός ATC: J01CR02

#### Μηχανισμός δράσης

Η αμοξικιλίνη είναι μία ημισυνθετική πενικιλίνη (αντιβιοτικό με β-λακτάμη) που αναστέλλει ένα ή περισσότερα ένζυμα (συχνά αναφέρονται ως πρωτεΐνες σύνδεσης των πενικιλινών, PBP) στη βιοσυνθετική οδό της βακτηριακής πεπτιδογλυκάνης, η οποία αποτελεί αναπόσπαστο δομικό συστατικό του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Η αναστολή της σύνθεσης πεπτιδογλυκάνης οδηγεί στην αποδυνάμωση του κυτταρικού τοιχώματος, η οποία συχνά ακολουθείται από κυτταρόλυση και θάνατο.

Η αμοξικιλίνη είναι ευαίσθητη στην αποδόμηση από β-λακταμάσες που παράγονται από ανθεκτικά βακτήρια και, επομένως, δεν είναι δραστική από μόνη της έναντι οργανισμών που παράγουν τέτοια ένζυμα.

Το κλαβουλανικό οξύ είναι μία β-λακτάμη που σχετίζεται δομικά με πενικιλίνες. Αδρανοποιεί ορισμένα ένζυμα της β-λακταμάσης αποτρέποντας, ως εκ τούτου, την αδρανοποίηση της αμοξικιλίνης. Το κλαβουλανικό οξύ μεμονωμένα δεν ασκεί κλινικά χρήσιμη αντιβακτηριακή επίδραση.

#### Σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής

Ο χρόνος άνω της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης ( $T > MIC$ ) θεωρείται ότι είναι ο μείζων καθοριστικός παράγοντας αποτελεσματικότητας για την αμοξικιλίνη.

#### Μηχανισμοί αντοχής

Οι δύο κύριοι μηχανισμοί αντοχής στην αμοξικιλίνη/το κλαβουλανικό οξύ είναι:

- Αδρανοποίηση από εκείνες τις βακτηριακές β-λακταμάσες που δεν αναστέλλονται οι ίδιες από κλαβουλανικό οξύ, συμπεριλαμβανομένων των κατηγοριών B, C και D.
- Μεταβολή των PBP, η οποία μειώνει τη συγγένεια του αντιβακτηριακού παράγοντα για το στόχο.

Η μη διαπερατότητα βακτηρίων ή μηχανισμοί αντλίας εκροής μπορεί να προκαλέσουν βακτηριακή αντίσταση ή να συντελέσουν σε αυτή, ιδιαίτερα σε Gram-αρνητικά βακτήρια.

#### Όρια ευαισθησίας

Τα όρια ευαισθησίας στις Ελάχιστες Ανασταλτικές Συγκεντρώσεις (MIC) για την αμοξικιλίνη/το κλαβουλανικό οξύ είναι εκείνα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τους Αντιμικροβιακούς Ελέγχους Ευαισθησίας (EUCAST).

Οργανισμός	Όρια ευαισθησίας (μg/ml)		
	Ευαίσθητος	Ενδιάμεσος	Ανθεκτικός
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Αρνητικοί στην πηκτάση σταφυλόκοκκοι <sup>2</sup>	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0.5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gram-αρνητικά Αναερόβια <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8

Gram-θετικά Αναερόβια <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Όρια ευαισθησίας μη σχετιζόμενα με είδη <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8
<sup>1</sup> Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης. Για τους σκοπούς των ελέγχων ευαισθησίας, η συγκέντρωση κλαβουλανικού οξέος ορίζεται στα 2 mg/l <sup>2</sup> Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις οξακιλίνης. <sup>3</sup> Οι τιμές των ορίων ευαισθησίας στον πίνακα βασίζονται στα όρια ευαισθησίας της αμπικιλίνης. <sup>4</sup> Το όριο αντοχής R>8 mg/l διασφαλίζει ότι όλα τα απομονωμένα στελέχη με μηχανισμούς αντοχής αναφέρονται ως ανθεκτικά. <sup>5</sup> Οι τιμές των ορίων ευαισθησίας στον πίνακα βασίζονται στα όρια ευαισθησίας της βενζυλοπενικιλίνης.			

Ο επιπολασμός αντοχής ενδεχομένως ποικίλει ανάλογα με την περιοχή και τον χρόνο για επιλεγμένα είδη και η τοπική πληροφόρηση σχετικά με την αντοχή είναι επιθυμητή, κυρίως κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Ανάλογα με τις απαιτήσεις, θα πρέπει να ζητείται η συνδρομή ειδικού όταν ο τοπικός επιπολασμός αντοχής διακυβεύει τη χρησιμότητα του παράγοντα τουλάχιστον σε ορισμένους τύπους λοιμώξεων.

<u>Συνήθως ευαίσθητα είδη</u>
<u>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη)£ Αρνητικοί στην πηκτάση σταφυλόκοκκοι (ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> και άλλοι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι Ομάδα <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Αναερόβιοι μικροοργανισμοί</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Είδη για τα οποία η επίκτητη αντίσταση μπορεί να αποτελεί πρόβλημα</u>
<u>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$ <u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Ενδογενώς ανθεκτικοί οργανισμοί</u>
<u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Acinetobacter</i> sp.

<p><i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Λοιποί μικροοργανισμοί</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p><sup>§</sup> Φυσική ενδιάμεση ευαισθησία απουσία επίκτητου μηχανισμού αντοχής.  <sup>‡</sup> Όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί στην αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ  <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> που είναι ανθεκτικός στην πενικιλίνη δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αυτό το σκεύασμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).  <sup>2</sup> Στελέχη με μειωμένη ευαισθησία έχουν αναφερθεί σε ορισμένες χώρες της ΕΕ με συχνότητα μεγαλύτερη από 10%.</p>

## 5.2 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ διαλύονται πλήρως σε υδατικό διάλυμα με φυσιολογικό pH. Και τα δύο συστατικά απορροφώνται γρήγορα και καλά μέσω της οδού χορήγησης από το στόμα. Μετά από του στόματος χορήγηση, η αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ είναι περίπου 70% βιοδιαθέσιμα. Τα προφίλ πλάσματος και των δύο συστατικών είναι παρόμοια και ο χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $T_{max}$ ) σε κάθε περίπτωση είναι περίπου μία ώρα.

Τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής μίας μελέτης, στην οποία χορηγήθηκαν δισκία αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (500 mg/125 mg τρεις φορές ημερησίως σε κατάσταση νηστείας σε ομάδες υγιών εθελοντών παρουσιάζονται παρακάτω.

Μέσες (± SD) παράμετροι φαρμακοκινητικής					
Δραστική ουσία(ες) Χορηγηθείσα	Δόση (mg)	$C_{max}$ (μg/ml)	$T_{max}$ * (h)	AUC <sub>(0-24h)</sub> (μg.h/ml)	T 1/2 (h)
Αμοξικιλίνη					
AMX/CA 500/125 mg	500	7.19 ± 2.26	1.5 (1.0-2.5)	53.5 ± 8.87	1.15 ± 0.20
Κλαβουλανικό οξύ					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2.40 ± 0.83	1.5 (1.0-2.0)	15.72 ± 3.86	0.98 ± 0.12

AMX – αμοξικιλίνη, CA – κλαβουλανικό οξύ

\* Μέση τιμή (εύρος)

Οι συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στον ορό, οι οποίες επιτυγχάνονται με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, είναι παρόμοιες με εκείνες που παράγονται από την από του στόματος χορήγηση ισοδύναμων δόσεων αμοξικιλίνης ή κλαβουλανικού οξέος μεμονωμένα.

### Κατανομή

Περίπου 25% του συνολικού κλαβουλανικού οξέος στο πλάσμα και 18% της συνολικής αμοξικιλίνης στο πλάσμα συνδέεται με πρωτεΐνες. Ο εμφανής όγκος κατανομής είναι περίπου 0,3-0,4 l/kg για την αμοξικιλίνη και περίπου 0,2 l/kg για το κλαβουλανικό οξύ.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, τόσο η αμοξικιλίνη όσο και το κλαβουλανικό οξύ βρέθηκαν στη χοληδόχο κύστη, σε γαστρικό ιστό, στο δέρμα, στο λίπος, σε μυϊκούς ιστούς, στη σίελο, σε αρθρικό και περιτοναϊκό υγρό, στη χολή και σε πύον. Η αμοξικιλίνη δεν κατανέμεται ικανοποιητικά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Από μελέτες σε ζώα δεν υπάρχουν ενδείξεις για σημαντική κατακράτηση στους ιστούς υλικού που προέρχεται από το φάρμακο για οποιοδήποτε συστατικό. Η αμοξικιλίνη, όπως οι περισσότερες πενικιλίνες, μπορεί να ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα. Στο μητρικό γάλα μπορούν επίσης να εντοπιστούν ίχνη κλαβουλανικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.6).

Τόσο η αμοξικιλίνη όσο και το κλαβουλανικό οξύ έχουν δείξει να διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6).

### Βιομετασχηματισμός

Η αμοξικιλίνη αποβάλλεται εν μέρει στα ούρα ως ανενεργό πενικιλλοϊκό οξύ σε ποσότητες που ισοδυναμούν μέχρι 10 έως 25% της αρχικής δόσης. Το κλαβουλανικό οξύ μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο και αποβάλλεται στα ούρα και τα κόπρανα, καθώς και ως διοξειδίο του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα.

### Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής για την αμοξικιλίνη είναι μέσω των νεφρών, ενώ για το κλαβουλανικό οξύ είναι με νεφρικούς και με μη νεφρικούς μηχανισμούς.

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ έχει μέσο χρόνο ημίσειας αποβολής κατά προσέγγιση μία ώρα και μέση ολική κάθαρση κατά προσέγγιση 25 l/h σε υγιή άτομα. Περίπου το 60 έως 70% της αμοξικιλίνης και περίπου το 40 έως 65% του κλαβουλανικού οξέος αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα κατά τις πρώτες 6 h μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δισκίων Augmentin 250 mg/125 mg ή 500 mg/125 mg. Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η αποβολή στα ούρα είναι 50-85% για την αμοξικιλίνη και από 27-60% για το κλαβουλανικό οξύ μέσα σε διάστημα 24 ωρών. Στην περίπτωση του κλαβουλανικού οξέος, η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου αποβάλλεται κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά από τη χορήγηση. Η παράλληλη χρήση προβενεσίδης καθυστερεί την αποβολή αμοξικιλίνης, αλλά δεν καθυστερεί τη νεφρική αποβολή κλαβουλανικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ηλικία

Ο χρόνος ημίσειας αποβολής της αμοξικιλίνης είναι παρόμοια στα παιδιά ηλικίας 3 μηνών περίπου έως 2 ετών με τα μεγαλύτερα παιδιά και ενηλίκους. Στα πολύ νεαρά παιδιά (περιλαμβανομένων των πρώιμων νεογνών) κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής τους, η συχνότητα χορήγησης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις δύο φορές την ημέρα λόγω της ανωριμότητας της νεφρικής οδού απέκκρισης. Εφόσον οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι

πιθανότερο να παρουσιάζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην επιλογή της δόσης και μπορεί να είναι χρήσιμη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

#### Φύλο

Μετά από χορήγηση από το στόμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος σε υγιείς άνδρες και γυναίκες, το φύλο δεν παρουσιάζει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική, είτε της αμοξικιλίνης, είτε του κλαβουλανικού οξέος.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνολική κάθαρση της αμοξικιλίνης/του κλαβουλανικού οξέος στον ορό μειώνεται κατ' αναλογία με τη μειούμενη νεφρική λειτουργία. Η μείωση της κάθαρσης του φαρμάκου είναι πιο έκδηλη για την αμοξικιλίνη σε σχέση με το κλαβουλανικό οξύ καθώς μέσω της νεφρικής οδού αποβάλλεται μεγαλύτερο ποσοστό αμοξικιλίνης. Συνεπώς, στη νεφρική δυσλειτουργία, οι δόσεις πρέπει να προλαμβάνουν την άσκοπη συσσώρευση αμοξικιλίνης και να διατηρούν παράλληλα επαρκή επίπεδα κλαβουλανικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να λαμβάνουν δόση με προσοχή και θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία ανά τακτά διαστήματα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιον ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση μελέτες φαρμακολογίας ασφάλειας, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Μελέτες τοξικότητας επαναληπτικών δόσεων που πραγματοποιήθηκαν σε σκύλους με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, καταδεικνύουν γαστρικό ερεθισμό και έμετο και αποχρωματισμένη γλώσσα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή τα συστατικά του.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου*

magnesium stearate, sodium starch glycolate, Type A, colloidal anhydrous silica, microcrystalline cellulose.

*Επικάλυψη*

Titanium dioxide (E171), hypromellose, macrogol (4000, 6000)., dimethicone

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια σε blisters και συσκευασία αφυγραντικής μεμβράνης

Τα δισκία στη συσκευασία της αφυγραντικής μεμβράνης θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν εντός 30 ημερών από το άνοιγμα.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μεμβράνη από PVC/Αλουμίνιο/Πολυαμίδιο με επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου που αναφέρεται ως εν ψυχρώ διαμορφούμενη κυψέλη από φύλλο αλουμινίου (CFB), η οποία περιέχει 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 ή 500 δισκία

Κυψέλη από Αλουμίνιο/PVC/PVdC σε μεμβράνη αλουμινίου με αφυγραντικό σάκο που αναφέρεται ως συσκευασία αφυγραντικού σάκου (DPP), η οποία περιέχει 14, 20 ή 21 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δικαιούχος σήματος: Beecham Group Ltd, England

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα: GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Λεωφ. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Τηλ 210 66882100

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15-4-1987

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**