

ΗΜ. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ SPC και ΦΟΧ: 09-03-2005

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Amoxicillin+Clavulanic acid

Χορηγούμενο από του στόματος

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ :

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

-Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει Amoxicillin trihydrate+ Clavulanate Potassium που αντιστοιχεί σε Amoxicillin 875 mg και Clavulanic acid 125 mg

-Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο ή διασπειρόμενο δισκίο περιέχει Amoxicillin Trihydrate+Clavulanate Potassium που αντιστοιχεί σε Amoxicillin 500 mg και Clavulanic acid 125 mg

-Τα 5ml κόνεως για πόσιμο εναιώρημα περιέχουν

Amoxicillin trihydrate+Clavulanate Potassium που αντιστοιχεί σε Amoxicillin 125mg και Clavulanic acid 31,25mg

ή

Amoxicillin trihydrate+Clavulanate Potassium που αντιστοιχεί σε Amoxicillin 250mg και Clavulanic acid 62,5ml

ή

Amoxicillin trihydrate+Clavulanate Potassium που αντιστοιχεί σε Amoxicillin 400mg και Clavulanic acid 57mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ :

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

Δισκία διασπειρόμενα

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Ο συνδυασμός αμοξικιλίνης + κλαβουλανικό οξύ ενδείκνυται για βραχυχρόνια θεραπεία μικροβιακών λοιμώξεων, όταν αυτές προκαλούνται από μικροοργανισμούς που παράγουν β-λακταμάσες και είναι ευαίσθητοι σ' αυτό. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται ανάλογα με την ένδειξη χορήγησης και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 14 ημέρες

- Λοιμώξεις του Ανώτερου Αναπνευστικού Συστήματος (περιλαμβανομένων ΩΡΛ), π.χ. υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτις, παραρρινοκολπίτις, μέση ωτίτις (ειδικά υποτροπιάζουσα ή με βαρεία πορεία).
- Λοιμώξεις Κατώτερου Αναπνευστικού Συστήματος, π.χ. παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδας, λοβώδης πνευμονία και βρογχοπνευμονία
- Λοιμώξεις του Ουροποιογεννητικού Συστήματος, π.χ. κυστίτις, ουρηθρίτις (εκτός προστατίτιδας), πυελονεφρίτις, λοιμώξεις γυναικείων γεννητικών οργάνων, εκτός από τις χλαμυδιακές λοιμώξεις.
- Λοιμώξεις Δέρματος και Μαλακών Μορίων
- Λοιμώξεις Οστών και Αρθρώσεων, π.χ. οστεομυελίτις

- Άλλες λοιμώξεις, π.χ. σηπτική έκτρωση, επιλόχειος σήψις, ενδοκοιλιακή σήψις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Δοσολογία :

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο, δισκία διασπειρόμενα

Ενήλικες και Παιδιά άνω των 12 ετών

Ηπιες, μέτριες και σοβαρές Λοιμώξεις

500/125mg κάθε 8 ώρες ή 875/125mg κάθε 12 ώρες

Υπερήλικες

Δεν χρειάζεται ρύθμιση. Ό,τι ισχύει και για τους ενήλικες, εκτός εάν υπάρχει ένδειξη μέτριας ή σοβαρής λοίμωξης του ουροποιογεννητικού ή νεφρική ανεπάρκεια (ίδη κατωτέρω)

Νεφρική Ανεπάρκεια

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης > 30ml/λεπτό (μέτρια έως ελαφρά ανεπάρκεια): Δεν χρειάζεται ρύθμιση

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης 10-30ml/λεπτό (σοβαρή ανεπάρκεια):

500/125mg, ανάλογα με την σοβαρότητα της λοίμωξης, χορηγούνται δύο φορές την ημέρα.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης <10ml/λεπτό (ανεπάρκεια σε τελικό στάδιο):

500/125mg, ανάλογα με την σοβαρότητα της λοίμωξης, χορηγούνται κάθε 24 ώρες.

Αιμοδιύλιση : 500/125mg κάθε 24 ώρες συν επιπλέον μία δόση κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, η οποία να επαναληφθεί στο τέλος της διύλισης (καθ' όσον ελαττώνονται οι συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στον ορό του αίματος).

Ηπατική Ανεπάρκεια

Χορηγείστε με προσοχή. Ελέγχετε σε κανονικά διαστήματα την ηπατική λειτουργία. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον καθορισμό του δοσολογικού σχήματος.

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (125/31,25)mg/5ml , (250/62,5)mg/5ml

Παιδιά

Η δόση πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με το βάρος του παιδιού σε mg/kg/ημερησίως ή ml εναιωρήματος ανά δόση ή ισοδύναμα με τις άλλες μορφές.

Για παιδιά βάρους 40kg και άνω, η δόση πρέπει να είναι η ίδια με των ενηλίκων.

Συνήθης δόση:

20/5 mg/kg/ημερησίως, σε τρεις διηρημένες δόσεις κάθε 8 ώρες.

Σε σοβαρές λοιμώξεις (μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα και λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος) η δόση του φαρμάκου είναι 40/10 mg/kg ημερησίως σε τρεις διηρημένες δόσεις.

Πρόωρα

Δεν υπάρχει δοσολογικό σχήμα γι' αυτήν την κατηγορία για χορήγηση από του στόματος

Νεφρική Ανεπάρκεια

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης >30ml/λεπτό (μέτρια έως ελαφρά ανεπάρκεια): Δεν απαιτείται ρύθμιση.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης 10-30ml/λεπτό (σοβαρή ανεπάρκεια): 15/3,75mg δύο φορές την ημέρα

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης <10ml/λεπτό (ανεπάρκεια σε τελικό στάδιο): 15/3,75mg/kg μία φορά την ημέρα

Ηπατική Ανεπάρκεια

Χορηγήσετε με προσοχή. Ελέγχετε σε κανονικά διαστήματα την ηπατική λειτουργία. Μέχρι τώρα, υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για τον καθορισμό δοσολογικών οδηγιών.

Αιμοδιύλιση

15/3,75mg/kg/ημερησίως, επιπλέον 15/3,75, αμφοτέρωθεν κατά την διάρκεια και στο τέλος της αιμοδιύλισης (επειδή μειώνονται οι συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στον ορό του αίματος).

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (400/57)mg/5ml

Παιδιά ηλικίας 2 - 12 ετών

Η δόση πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με το βάρος του παιδιού σε mg/kg/ημερησίως ή ml εναιωρήματος ανά δόση.

Για παιδιά βάρους 40kg και άνω, η δόση πρέπει να είναι η ίδια με των ενηλίκων.

Ηπιες έως μέτριες Λοιμώξεις (που περιλαμβάνουν την υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα και τις λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων).

ΑΜΟΞ./ΚΛΑΒ.:

25/3,6 mg/kg ημερησίως, χορηγούμενα σε δύο διηρημένες δόσεις (κάθε 12 ώρες)

Σοβαρές λοιμώξεις (που περιλαμβάνουν μέση ωτίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα και εκείνες του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος).

ΑΜΟΞ./ΚΛΑΒ.:

45/6,4 mg/kg ημερησίως, χορηγούμενα σε δύο διηρημένες δόσεις (κάθε 12 ώρες)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για δόσεις υψηλότερες των 45/6,4mg/kg ημερησίως για χορήγηση 2 φορές την ημέρα.

Παιδιά ηλικίας 2 μηνών - 2 ετών

0,15ml/kg δύο φορές ημερησίως κάθε 12 ώρες

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τον συνδυασμό 7:1 για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 μηνών. Κατά συνέπεια δεν συνιστάται δοσολογικό σχήμα για τις ηλικίες αυτές.

Νεφρική ανεπάρκεια

-Ρυθμός σπειραματικής διήθησης >30ml/λεπτό (μέτρια έως ελαφρά ανεπάρκεια):

Δεν απαιτείται ρύθμιση

-Ρυθμός σπειραματικής διήθησης 10-30ml/λεπτό (σοβαρή ανεπάρκεια):

ΑΜΟΞΙΚΙΛΛΙΝΗ: μέγιστη δόση 30/4,28 mg/kg ημερησίως

ΑΜΟΞ./ΚΛΑΒ.: 15/2,14mg/kg, χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα

-Ρυθμός σπειραματικής διήθησης <10ml/λεπτό (ανεπάρκεια σε τελικό στάδιο):

ΑΜΟΞΙΚΙΛΛΙΝΗ: μέγιστη δόση 15/2,14 mg/kg ημερησίως

ΑΜΟΞ./ΚΛΑΒ.:15/2.14mg/kg κάθε 24 ώρες

Αιμοδιύλιση

ΑΜΟΞΙΚΙΛΛΙΝΗ: 15/2,14 mg/kg ημερησίως

ΑΜΟΞ./ΚΛΑΒ.:15/2.14mg/kg, κάθε 24 ώρες. Επιπλέον, μία δόση κατά τη διάρκεια της διυλίσεως, η οποία να επαναλαμβάνεται στο τέλος της διυλίσεως (επειδή μειώνονται οι συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στον ορό του αίματος).

Ηπατική Ανεπάρκεια

Χορηγήστε με προσοχή. Ελέγχετε σε κανονικά διαστήματα την ηπατική λειτουργία. Μέχρι τώρα, υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για τον καθορισμό δοσολογικών σχημάτων.

Τρόπος χορήγησης:

Για τη μείωση της πιθανότητας γαστρεντερικών διαταραχών, χορηγείται στην Αρχή του γεύματος. Η απορρόφηση του φαρμάκου είναι καλύτερη όταν αυτό λαμβάνεται στην αρχή του γεύματος. Η θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 ημέρες χωρίς επανεξέταση. Η θεραπεία μπορεί ν' αρχίσει παρεντερικώς και να συνεχισθεί με από του στόματος χορήγηση.

Για την θεραπεία των λοιμώξεων μέσης βαρύτητας στην κοινότητα θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μόνο αμοξικιλίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας προς τις β-λακτάμες, π.χ. πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες.

Το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ικτέρου/ηπατικής δυσλειτουργίας, τα οποία να οφείλονται στο φάρμακο.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν από την έναρξη θεραπείας με το φάρμακο, θα πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό για τυχόν προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας προς τις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες ή άλλα αλλεργιογόνα. **Έχουν αναφερθεί σοβαρές και περιστασιακά, θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές), σε ασθενείς που ευρίσκονται υπό θεραπεία με πενικιλίνη. Οι αντιδράσεις αυτές, είναι πιθανότερο να συμβούν σε άτομα με ιστορικό υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη. Εάν συμβεί αλλεργική αντίδραση, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με το φάρμακο και να εφαρμόζεται εναλλακτική θεραπεία. Οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις, απαιτούν άμεση θεραπεία επείγουσας ανάγκης με αδρεναλίνη. Μπορεί επίσης να χρειασθεί οξυγόνο, χορήγηση στεροειδών ενδοφλεβίως και διατήρηση ανοικτών αεροφόρων οδών, περιλαμβανομένης της διασωληνώσεως.**

Το φάρμακο θα πρέπει να αποφεύγεται αν υπάρχει υποψία λοιμώδους μονοκυρήνωσης καθώς έχουν αναφερθεί ερυθηματώδη εξανθήματα σε ασθενείς που πάσχουν από αυτή την κατάσταση και λαμβάνουν αμοξικιλίνη.

Η παρατεταμένη χρήση μπορεί ενίοτε να έχει σαν αποτέλεσμα υπερβολική ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών.

Γενικά, το φάρμακο είναι καλά ανεκτό και διαθέτει τη χαρακτηριστική χαμηλή

τοξικότητα των πενικιλινών. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, συνιστάται περιοδική αξιολόγηση της λειτουργίας των οργανικών συστημάτων, περιλαμβανομένης της νεφρικής, ηπατικής και αιμοποιητικής λειτουργίας.

Το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας.

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με το βαθμό της ανεπάρκειας.

Σε ασθενείς με μειωμένη παραγωγή ούρων, έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια, κρυσταλλουρία, κυρίως με την παρεντερική θεραπεία. Κατά τη διάρκεια χορήγησης υψηλών δόσεων αμοξικιλίνης, συνιστάται η διατήρηση ικανοποιητικής λήψης υγρών και επαρκούς διούρησης για τη μείωση της πιθανότητας κρυσταλλουρίας από την αμοξικιλίνη.

Έχει αναφερθεί επιφανειακός χρωματισμός των οδόντων, κυρίως με τη χρήση του εναιωρήματος, δια τούτο συνιστάται να γίνεται έκπλυση του στόματος με νερό μετά τη λήψη του φαρμάκου (βλ. και 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Τα εναιωρήματα που περιέχουν ασπαρτάμη δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση προβενεσίδης. Η προβενεσίδα μειώνει την νεφρική σωληναριακή απέκκριση της αμοξικιλίνης. Η σύγχρονη χορήγηση προβενεσίδης, με αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένα και παρατεταμένα επίπεδα στο αίμα της αμοξικιλίνης, αλλά όχι του κλαβουλανικού οξέος.

Η σύγχρονη χορήγηση αλλοπουρινόλης και αμπικιλίνης, αυξάνει ουσιαστικά την συχνότητα των εξανθημάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν και τα δύο φάρμακα έναντι των ασθενών που λαμβάνουν μόνο αμπικιλίνη, ιδιαίτερα σε υπερουρικαιμικούς αρρώστους. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτή η αύξηση της συχνότητας των εξανθημάτων αμπικιλίνης οφείλεται στην αλλοπουρινόλη ή στην παρουσία υπερουρικαιμίας σε αυτούς του ασθενείς. Δεν υπάρχουν δεδομένα από συγχορήγηση αμοξικιλίνης+κλαβουλανικού οξέος και αλλοπουρινόλης.

Όπως συμβαίνει και με άλλα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, το φάρμακο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα και οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται αναλόγως.

Ψευδώς θετικό αποτέλεσμα στην άμεση αντίδραση Coombs.

Τετρακυκλίνες: μείωση της βακτηριοκτόνου δράσης της αμοξικιλίνης.

Κατά τον προσδιορισμό του σακχάρου των ούρων με αντιδραστήριο θεικού χαλκού, μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Αναπαραγωγικές μελέτες σε πειραματόζωα (ποντικούς και αρουραίους, σε δόσεις μέχρι το δεκαπλάσιο της ανθρώπινης δόσης), μετά από χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα και παρεντερικώς, δεν έχουν δείξει τερατογόνα αποτελέσματα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για τη χορήγηση του φαρμάκου σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε μία μεμονωμένη μελέτη σε γυναίκες με πρόωρη αποκόλληση αμνιακής μεμβράνης, αναφέρθηκε ότι η προφυλακτική αγωγή με το φάρμακο μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε νεογνά.

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα, θα πρέπει ν' αποφεύγεται η χρήση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο, εκτός εάν θεωρείται απαραίτητο από το γιατρό.

Γαλουχία:

Τα αντιβιοτικά της ομάδας της αμπικιλλίνης απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Είναι δυνατή αντίδραση υπερευαισθησίας στο θηλάζον βρέφος. Χρειάζεται γι' αυτό προσοχή όταν το φάρμακο χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Στοιχεία από μεγάλες κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των συχνοτήτων σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από πολύ συχνές έως σπάνιες. Οι συχνότητες που προσδιορίστηκαν για όλες τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή αυτές που εμφανίστηκαν σαν $1/10.000$) υπολογίστηκαν κυρίως από στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και αναφέρονται περισσότερο σε συχνότητα αναφοράς παρά σε πραγματική συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την κατάταξη των συχνοτήτων:

πολύ συχνές >1/10

συχνές >1/100 και <1/10

όχι συχνές >1/1000 και <1/100

σπάνιες >1/10.000 και <1/1000

πολύ σπάνιες <1/10.000.

Μολύνσεις και λοιμώξεις

Συχνές : Βλενογονοδερματική μυκητίαση.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αναστρέψιμη λευκοπενία (περιλαμβανομένης της ουδετεροπενίας) και θρομβοπενία.

Πολύ σπάνιες: Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία και αιμολυτική αναιμία. Παράταση του χρόνου πήξεως και του χρόνου προθρομβίνης (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Έχουν επίσης αναφερθεί θρομβοπενική πορφύρα, ηωσινοφιλία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Αγγειοοίδημα, αναφυλαξία, ορονοσία, αγγειίτιδα εξ υπερευαισθησίας.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία

Πολύ σπάνιες: Αναστρέψιμη υπερκινητικότητα, και σπασμοί. Οι σπασμοί μπορεί να συμβούν όταν συνυπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε λήψη μεγάλων δόσεων.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Διάρροια

Συχνές: Ναυτία, έμετος

Η ναυτία, τις περισσότερες φορές, οφείλεται σε υψηλότερες δόσεις από το στόμα. Εάν οι γαστρεντερικές αντιδράσεις είναι έντονες, μπορούν να μειωθούν λαμβάνοντας το φάρμακο στην αρχή του γεύματος

Όχι συχνές: Δυσπεψία

Πολύ σπάνιες: Κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά (περιλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της αιμορραγικής κολίτιδας).

Επιφανειακός χρωματισμός των οδόντων έχει αναφερθεί πολύ σπάνια σε παιδιά. Η καλή στοματική υγιεινή μπορεί να βοηθήσει στη πρόληψη του χρωματισμού των οδόντων, η οποία πάντως μπορεί συνήθως να απομακρυνθεί με βούρτσισμα.

Άλλες αντιδράσεις από το γαστρεντερικό περιλαμβάνουν ασχημάτιστα κόπρανα, γαστρίτιδα, κοιλιακά άλγη, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, μελανή τριχωτή γλώσσα. Σπάνια έχει αναφερθεί καντιντίαση του εντέρου σχετιζόμενη με αντιβιοτικά

Ηπατοχολικές διαταραχές

Όχι συχνές: Σε ασθενείς που ευρίσκονται υπό θεραπεία με αντιβιοτικά της κατηγορίας της αμπικιλίνης, έχει παρατηρηθεί μέτρια αύξηση της AST και/ή της ALT, αλλά η σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Πολύ σπάνιες: Ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος. Τα περιστατικά αυτά έχουν σημειωθεί και με άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες.

Ιστολογικά έχει παρατηρηθεί χολόσταση ή/και ηπατοκυτταρική βλάβη.

Τα αποτελέσματα επί του ήπατος που έχουν σχέση με το φάρμακο, εμφανίζονται κυρίως σε άρρενες ή ηλικιωμένους ασθενείς. Ο κίνδυνος αυξάνει αν η διάρκεια θεραπείας υπερβεί τις 14 ημέρες.

Τα σημεία και τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως κατά ή λίγο μετά τη θεραπευτική αγωγή, αλλά σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να μη γίνουν φανερά, παρά μόνο αρκετές εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπευτικής αγωγής. Τα περιστατικά αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα. Οι ηπατικές δράσεις μπορεί να είναι σοβαρές. Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί θάνατοι σε ασθενείς με υποκείμενη σοβαρή νόσο, που συγχρόνως ελάμβαναν και άλλα φάρμακα γνωστά για τη δυνητική τους ηπατική δράση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Δερματικό εξάνθημα, κνησμός και κνίδωση

Σπάνιες: Πολύμορφο ερύθημα

Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμόλυση, αποφολιδωτική δερματίτιδα και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση.

Εάν συμβεί οποιαδήποτε δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Έχουν επίσης αναφερθεί κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, πορφύρα τύπου SCHONLEIN- HENOCH με νεφρική συμμετοχή. Σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές), έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ευρίσκονται σε θεραπεία με πενικιλίνη.

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Διάμεσος νεφρίτιδα, κρυσταλλουρία

4.9 Υπερδοσολογία

Είναι απίθανο να συμβούν με το φάρμακο προβλήματα υπερδοσολογίας. Εάν συμβούν, μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα από το γαστρεντερικό και διαταραχές της ισορροπίας των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Οι διαταραχές αυτές μπορούν να θεραπευθούν συμπτωματικά με προσοχή στην ισορροπία ύδατος/ηλεκτρολυτών.

Έχει παρατηρηθεί κρυσταλλουρία από την αμοξικιλίνη (4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Το φάρμακο μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοδιύλιση.

Φαρμακευτική Κατάχρηση, Εξάρτηση:

Δεν έχουν αναφερθεί με το φάρμακο αυτό φαινόμενα εξάρτησης ή κατάχρησης

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01CR02

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μικροβιολογία

Η αμοξικιλίνη είναι ένα ημισυνθετικό αντιβιοτικό, με ευρύ φάσμα αντιβακτηριακής δραστηριότητας κατά πολλών Gram θετικών και Gram αρνητικών μικροοργανισμών. Η αμοξικιλίνη είναι όμως ευαίσθητη σε διάσπαση από τις β-λακταμάσες και κατά συνέπεια, το φάσμα δραστηριότητας της αμοξικιλίνης μόνης, δεν περιλαμβάνει μικροοργανισμούς οι οποίοι παράγουν αυτά τα ένζυμα.

Το κλαβουλανικό οξύ είναι μία β-λακτάμη, που έχει δομική σχέση προς τις πενικιλίνες και έχει την ικανότητα να αδρανοποιεί ένα ευρύ φάσμα ενζύμων β-λακταμασών, που απαντώνται πολύ συχνά σε μικροοργανισμούς ανθεκτικούς στις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες. Ειδικότερα, έχει καλή δραστηριότητα κατά των κλινικά σημαντικών β-λακταμασών οι οποίες μεταφέρονται μέσω των πλασμιδίων και οι οποίες συχνά είναι υπεύθυνες για μεταφερόμενη φαρμακευτική αντίσταση. Γενικά, είναι λιγότερο αποτελεσματική κατά των β-λακταμασών τύπου 1, οι οποίες μεταφέρονται με χρωματοσώματα.

Η παρουσία του κλαβουλανικού στο φάρμακο, προστατεύει την αμοξικιλίνη από διάσπαση μέσω των ενζύμων β-λακταμασών και επεκτείνει αποτελεσματικά το αντιμικροβιακό φάσμα της αμοξικιλίνης, για να περιλάβει πολλά βακτηρίδια τα οποία κανονικά είναι ανθεκτικά στην αμοξικιλίνη και τις άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες. Έτσι, το φάρμακο διαθέτει τις πολύ σημαντικές ιδιότητες ενός αντιβιοτικού ευρέος φάσματος και ενός αναστολέα των β-λακταμασών.

Το φάρμακο είναι μικροβιοκτόνο προς ένα μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών, στους

οποίους περιλαμβάνονται:

Θετικά κατά Gram αερόβια:

Bacillus anthracis	Σταφυλόκοκκοι αρνητικοί σε κοαγκουλάση
Corynebacterium species	(περιλαμβανομένου του Staphylococcus
Enterococcus faecalis*	epidermidis)
Enterococcus faecium*	Streptococcus agalactiae
Listeria monocytogenes	Streptococcus pneumoniae
Nocardia asteroides	Streptococcus pyogenes*
Staphylococcus aureus	Streptococcus species*
<u>Αναερόβια</u>	Streptococcus viridans*

Clostridium species
Peptococcus species*
Peptostreptococcus species*

Αρνητικά κατά Gram αερόβια:

Bordetella pertussis*	Neisseria gonorrhoeae
Brucella species*	Neisseria meningitidis*
Escherichia coli	Pasteurella multocida
Gardnerella vaginalis	Proteus mirabilis
Haemophilus influenzae	Proteus vulgaris
Klebsiella species	Salmonella species
Moraxella catarrhalis	Shigella species
(Branhamella catarrhalis)	Vibrio cholerae
	Yersinia enterocolitica

Αναερόβια

Bacteroides species (including Bacteroides fragilis)
Fusobacterium species
Leptospira icterohaemorrhagiae

Άλλα

Borrelia burgdorferi*

* Στελέχη που δεν παράγουν β-λακταμάση και είναι συνεπώς ευαίσθητα και στην αμοξικιλίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

α. Απορρόφηση

Τα δύο συστατικά του φαρμάκου, αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ, διαχωρίζονται πλήρως σε υδατικό διάλυμα με φυσιολογικό pH. Και τα δύο συστατικά, απορροφώνται γρήγορα και αποτελεσματικά όταν χορηγείται το φάρμακο από το στόμα. Η απορρόφηση του φαρμάκου γίνεται καλύτερη όταν λαμβάνεται στην αρχή του γεύματος.

β. Φαρμακοκινητική

Παρακάτω παρατίθενται τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα δύο διαφορετικών μελετών στις οποίες χορηγήθηκαν AMOXICILLIN + CLAVULANIC ACID δισκία 250/125 (375) ή 2X250/125 και 500/125 (625)mg σε σύγκριση με τα δύο συστατικά χορηγούμενα χωριστά, σε ομάδες νηστικών, υγιών εθελοντών.

Μέσες Φαρμακοκινητικές Παράμετροι

Χορήγηση φαρμάκου	Δόση (mg)	Μεγίστη πυκνότης (mg/L)	Μέγιστος χρόνος (ώρες)	AUC (h.mg/L)	Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)
-------------------	-----------	-------------------------	------------------------	--------------	-----------------------------

AMOXICILLIN

Amoxycillin + Clavulanic acid 250/125(375)mg	250	3,7	1,1	10,9	1,0
Amoxicillin + Clavulanic Acid 2 X [250/125 (375)]mg	500	5,8	1,5	20,9	1,3
Amoxicillin + Clavulanic Acid 500/125 (625)mg	500	6,5	1,5	23,2	1,3
Amoxicillin 500mg	500	6,5	1,3	19,5	1,1

CLAVULANIC ACID

Amoxicillin + Clavulanic Acid 250/125(375)mg	125	2,2	1,2	6,2	1,2
Amoxicillin + Clavulanic Acid 500/125(625)mg	125	2,8	1,3	7,3	0,8
Clavulamic Acid 125 mg	125	3,4	0,9	7,8	0,7
Amoxicillin + Clavulanic Acid 2 X [250/125 (375)] mg	250	4,1	1,3	11,8	1,0

Οι συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης στον ορό που επιτυγχάνονται με το συνδυασμό αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος, είναι όμοιες με εκείνες που παράγονται με την από του στόματος χορήγηση ισοδύναμων δόσεων μόνης αμοξικιλίνης. Σύγχρονη χορήγηση προβενεσίδης, καθυστερεί την απέκκριση της αμοξικιλίνης, δεν καθυστερεί όμως την νεφρική απέκκριση του κλαβουλανικού οξέος. Δεν συνιστάται

η χρήση της μαζί με αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ.

Σκόνη για πόσιμο εναιώρημα (400/57)mg/5ml

Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν διενεργηθεί σε παιδιά, περιλαμβανομένης μιάς μελέτης (25000/382) η οποία συνέκρινε τη χορήγηση του συνδυασμού αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ τρεις φορές την ημέρα και δύο φορές την ημέρα. Όλα αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η απομάκρυνση, που φαρμακοκινητικά παρατηρείται σε ενήλικες, ισχύει και για τα παιδιά από την ηλικία των 6 μηνών και άνω.

Οι μέσες τιμές AUC (Area Under Curve-περιοχή υπό την καμπύλη) για την αμοξικιλίνη είναι ουσιαστικά οι ίδιες μετά από χορήγηση ενός δισκίου 875/125mg δύο φορές την ημέρα ή ενός δισκίου 500/125mg τρεις φορές την ημέρα σε ενήλικες. Δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων 875mg δύο φορές την ημέρα και 500mg τρεις φορές την ημέρα, όταν συγκρίνονται οι παράμετροι του χρόνου ημίσειας ζωής ή η μέγιστη πυκνότης της αμοξικιλίνης, μετά από διόρθωση για τις διάφορες δόσεις της αμοξικιλίνης που χορηγήθηκε. Κατά τον ίδιο τρόπο, δεν παρατηρούνται διαφορές στις τιμές του χρόνου ημίσειας ζωής ($T_{1/2}$), της μέγιστης πυκνότητας (C_{max}) ή της περιοχής υπό την καμπύλη (AUC) του κλαβουλανικού, μετά από κατάλληλη διόρθωση της δόσης (Μελέτη 360).

Ο χρόνος χορήγησης του συνδυασμού αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ σε σχέση με την έναρξη ενός γεύματος, δεν έχει σημαντικά αποτελέσματα επί της φαρμακοκινητικής της αμοξικιλίνης σε ενήλικες. Σε μια μελέτη που αφορούσε στα δισκία 875/125mg (Μελέτη 362), ο χρόνος χορήγησης σχετικά με τη λήψη ενός γεύματος είχε σημαντικό αποτέλεσμα επί της φαρμακοκινητικής του κλαβουλανικού. Όσον αφορά τις AUC και C_{max} του κλαβουλανικού, οι υψηλότερες μέσες τιμές και οι μικρότερες διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων, επιτεύχθηκαν με τη χορήγηση αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ κατά την αρχή του γεύματος, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας ή 30 ή 150 λεπτά μετά την έναρξη ενός γεύματος.

Οι μέσες τιμές C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ και AUC για την αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ αναφέρονται πιο κάτω, σχετικά με μία δόση 875/125mg αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ χορηγούμενη κατά την αρχή του γεύματος (Μελέτη 362).

Μέσες Φαρμακοκινητικές Παράμετροι

Χορήγηση φαρμάκου	Δόση (mg)	Μέγιστη πυκνότης (mg/L)	Μέγιστος χρόνος* (ώρες)	AUC (h.mg/L)	Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)
Αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ	875	12.4	1.5	29.9	1.36
		125	3.3	1.3	6.88
	0.92				

* Μέσες τιμές

Οι συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης στον ορό που επιτυγχάνονται με το συνδυασμό αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ, είναι όμοιες με εκείνες που παράγονται με την από του στόματος χορήγηση ισοδύναμων δόσεων μόνης αμοξικιλίνης.

Σύγχρονη χορήγηση προβενεκίδης, καθυστερεί την απέκκριση της αμοξικιλίνης, δεν

καθυστερεί όμως την νεφρική απέκκριση του κλαβουλανικού οξέος. Δεν συνιστάται η χρήση της μαζί με αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ.

γ. Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος, αυτά μπορούν ν'ανιχνευθούν στους ιστούς και το διάμεσο υγρό. Θεραπευτικές συγκεντρώσεις και των δύο φαρμάκων έχουν ανευρεθεί στη χοληδόχο κύστη, στους ιστούς της κοιλιάς, στο δέρμα, το λίπος και τους μυϊκούς ιστούς.

Υγρά στα οποία ευρέθη να υπάρχουν θεραπευτικά επίπεδα, περιλαμβάνουν το αρθρικό και το περιτοναϊκό υγρό, την χολή και το πύον.

Ούτε η αμοξικιλίνη, ούτε το κλαβουλανικό οξύ εμφανίζουν υψηλή δεσμευτική τάση με τις πρωτεΐνες. Μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 25% του κλαβουλανικού οξέος και το 18% της αμοξικιλίνης απο την συνολική ποσότητα του φαρμάκου στο πλάσμα, δεσμεύεται με πρωτεΐνες. Από μελέτες σε πειραματόζωα, δεν υπάρχει ένδειξη να υποδηλώνει ότι κάποιο από τα δύο συστατικά συσσωρεύεται σε οποιοδήποτε όργανο. Η αμοξικιλίνη, όπως οι περισσότερες πενικιλίνες, μπορεί ν'ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν καθόλου διαθέσιμα δεδομένα για την διάβαση του κλαβουλανικού οξέος στο μητρικό γάλα.

Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα, έχουν δείξει ότι και η αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντος. Όμως, δεν έχει εντοπισθεί καμία ένδειξη βλάβης στην γονιμότητα ή στο κύημα.

δ. Αποβολή

Όπως συμβαίνει και με τις άλλες πενικιλίνες, η κύρια οδός αποβολής της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος είναι μέσω των νεφρών. Περίπου 60-70% της αμοξικιλίνης και περίπου 40-65% του κλαβουλανικού οξέος, απεκκρίνονται αμετάβλητα στα ούρα κατά τις πρώτες 6 ώρες μετά τη χορήγηση ενός μόνο δισκίου 625mg.

Η αμοξικιλίνη απεκκρίνεται επίσης εν μέρει στα ούρα, σαν αδρανές πενικιλλοϊκό οξύ, σε ποσοότητες ισοδύναμες προς το 10-25% της αρχικής δόσεως. Το κλαβουλανικό οξύ, μεταβολίζεται στον άνθρωπο σε μεγάλο βαθμό προς 2,5-διυδρο-4-(2-υδροξυαιθυλ)-5-οξο-14-πυρρολο-3-καρβοξυλικό οξύ και 1-αμινο-4-υδροξυ-βουτανο-2-όνη και αποβάλλεται στα ούρα και τα κόπρανα και σαν διοξειδίο του άνθρακος στον εκπνεόμενο αέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται.

Τα διασπειρόμενα δισκία πρέπει να διαλύονται καλά σε λίγο νερό πριν από τη χορήγηση.

Τρόπος Διαλύσεως του Εναιωρήματος (125mg/31,25)mg/ml, (250/62,5)mg/5ml

Για την παρασκευή του εναιωρήματος, προσθέστε νερό μέχρι τη χαραγή του φιαλιδίου και ανακινήστε καλά. Μετά τη διάλυση, προσθέστε και πάλι νερό μέχρι τη χαραγή του φιαλιδίου, ανακινήστε το 5 λεπτά για πλήρη διάλυση και το εναιώρημα (60 κ.εκ.) είναι έτοιμο.

Τρόπος Διαλύσεως του Εναιωρήματος (400mg/57)mg/ml

Για την παρασκευή του εναιωρήματος, προσθέστε νερό μέχρι τη χαραγή του φιαλιδίου και ανακινήστε καλά. Μετά τη διάλυση, προσθέστε και πάλι νερό μέχρι τη χαραγή του φιαλιδίου, ανακινήστε το 5 λεπτά για πλήρη διάλυση και το εναιώρημα (70 κ.εκ.) είναι έτοιμο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ