

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalvenox 875 mg/125 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Kalvenox των 875 mg/125 mg περιέχει τριϋδρική αμοξικιλίνη ισοδύναμη με 875 mg αμοξικιλίνη και καλιούχο κλαβουλανικό που ισοδυναμεί με 125 mg κλαβουλανικού οξέος.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 1.68 mg λεκιθίνη σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, κυρτά, σε σχήμα κάψουλας, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διαστάσεις του 21.5 mm x 10.0 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

- Οξεία βακτηριδιακή παραρρινοκολπίτιδα (επαρκής διάγνωση)
- Οξεία μέση ωτίτιδα
- Παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδας (επαρκής διάγνωση)
- Λοβώδης πνευμονία
- Κυστίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Λοιμώξεις Δέρματος και Μαλακών Μορίων και πιο συγκεκριμένα κυτταρίτιδα, τσίμπημα από ζώο, σοβαρό οδοντικό απόστημα με διάχυτη οίδηματώδη φλεγμονή.
- Λοιμώξεις Οστών και Αρθρώσεων, πιο συγκεκριμένα οστεομυελίτιδα

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 Kalvenox που επιλέγεται για τη θεραπεία μιας μεμονωμένης λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη:

- Τα αναμενόμενα παθογόνα και την πιθανή τους ευαισθησία σε αντιβακτηριακούς παράγοντες (βλέπε 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 αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (π.χ. εκείνες που παρέχουν υψηλότερες δόσεις αμοξικιλίνης ή/και διαφορετικές αναλογίες αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ) θα πρέπει να εξετάζεται όπου θεωρείται απαραίτητη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε ενήλικες και παιδιά ≥ 40 kg, αυτό το σκεύασμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος παρέχει συνολική ημερήσια δόση 1750 mg αμοξικιλίνης/250 mg κλαβουλανικού οξέος, όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα και 2625 mg αμοξικιλίνης/375 mg κλαβουλανικού οξέος όταν χορηγείται τρεις φορές την ημέρα σύμφωνα με τις παρακάτω συστάσεις. Σε παιδιά < 40 kg, αυτό το σκεύασμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος παρέχει μέγιστη ημερήσια δόση 1000-2800 mg αμοξικιλίνης/143-400 mg κλαβουλανικού οξέος, όταν χορηγείται σύμφωνα με τις παρακάτω συστάσεις. Εάν θεωρηθεί ότι απαιτείται υψηλότερη ημερήσια δόση αμοξικιλίνης, συνιστάται να επιλεγεί άλλο σκεύασμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, προκειμένου να αποφευχθεί η χορήγηση περιττών υψηλών ημερήσιων δόσεων κλαβουλανικού οξέος (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.4. σχετικά με την παρατεταμένη θεραπεία).

Ενήλικοι και παιδιά ≥ 40 kg

Συνιστώμενες δόσεις:

- κανονική δόση: (για όλες τις ενδείξεις) 875 mg/125 mg δύο φορές την ημέρα
- υψηλότερη δόση - (ιδιαίτερα για λοιμώξεις όπως μέση ωτίτιδα, παρραρινοκολπίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και ουρολογικές λοιμώξεις): 875 mg/125 mg τρεις φορές την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά < 40 kg

Τα παιδιά μπορεί να υποβληθούν σε αγωγή με δισκία αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, εναιωρήματα ή παιδιατρικούς φακελίσκους.

Συνιστώμενες δόσεις:

- 25 mg/3.6 mg/kg/ημερησίως έως 45 mg/6.4 mg/kg/ημερησίως χορηγούμενα σε δύο ισομερώς κατανομημένες δόσεις,
- έως 70 mg/10mg/kg/ημερησίως σε δύο ισομερώς κατανομημένες δόσεις μπορεί να χορηγηθούν σε ορισμένες λοιμώξεις (όπως μέση ωτίτιδα, παρραρινοκολπίτιδα, και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού)

Επειδή τα δισκία δεν μπορούν να διαιρεθούν, παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg δεν πρέπει να λαμβάνουν δισκία αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την ληφθείσα δόση (mg/kg σωματικού βάρους) σε παιδιά που ζυγίζουν 25 κιλά έως 40 κιλά μετά τη χορήγηση ενός μονού δισκίου 875 mg/125 mg.

Βάρος σώματος [kg]	40	35	30	25	Συνιστώμενη μονή δόση [mg/kg βάρος σώματος] (βλέπε πιο πάνω)
Amoxicillin [mg/kg βάρος σώματος] ανά μονή δόση (1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο)	21.9	25.0	29.2	35.0	12.5 – 22.5 (έως 35)
Clavulanic acid [mg/kg βάρος σώματος] ανά μονή δόση (1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 – 3.2 (έως 5)

Παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg, θα πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνουν εναιώρημα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για δόσεις σκευασμάτων αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος 7:1 υψηλότερες από 45 mg/6.4 mg ανά kg την ημέρα σε παιδιά κάτω των 2 ετών

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για σκευάσματα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος 7:1 για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών. Δεν μπορούν επομένως να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για αυτό τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Δεν θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) μεγαλύτερη από 30 ml/min.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min, η χρήση των μορφών αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος με αναλογία αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ 7:1 δεν συνιστάται, καθώς δεν είναι δυνατή η αναπροσαρμογή της δόσης.

Ηπατική ανεπάρκεια

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

Τρόπος χορήγησης

Το Kalvenox είναι για χρήση από το στόμα.

Χορήγηση κατά την έναρξη ενός γεύματος, 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, στο φυστίκι ή στη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που ανφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό μίας 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 (βλέπε 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 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8).

Σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτοειδών και σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών) 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 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 αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος δεν είναι κατάλληλο προς χρήση όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος τα πιθανολογούμενα παθογόνα να έχουν μειωμένη ευαισθησία ή ανοχή σε β-λακταμικούς παράγοντες που 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 (βλέπε 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 αυτήν 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) (βλέπε παράγραφο 4.8). Η αντίδραση αυτή απαιτεί την διακοπή του σκεύασματος αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος και αντενδείκνυται οποιαδήποτε επακόλουθη χορήγηση αμοξικιλίνης.

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συσχετιζόμενη με αντιβιοτικά κολίτιδα έχει αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιβακτηριδιακούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της αμοξικιλίνης και μπορεί η βαρύτητά της να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, είναι σημαντικό να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια της χορήγησης οποιονδήποτε αντιβιοτικών ή μετά από αυτή. 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-περισταλτικών φαρμάκων.

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

Σπανίως 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 (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με το βαθμό της δυσλειτουργίας (βλέπε 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 (βλέπε 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 σε αυτό το προϊόν 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.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι δηλαδή ουσιωδώς «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Από του στόματος αντιπηκτικά

Από του στόματος αντιπηκτικά και αντιβιοτικά που περιέχουν πενικιλίνη, έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί χωρίς να έχουν γίνει 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 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Μεθοτρεξάτη

Οι πενικιλίνες μπορεί να ελαττώσουν την έκκριση της μεθοτρεξάτης δημιουργώντας πιθανή αύξηση στην τοξικότητα.

Προβενεσίδη

Δεν ενδείκνυται η παράλληλη χρήση προβενεσίδης. Η προβενεσίδη ελαττώνει τη νεφρική σωληνοειδή απόκριση της αμοξικιλίνης. Η παράλληλη χρήση της προβενεσίδης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα και παρατεταμένα επίπεδα αίματος της αμοξικιλίνης αλλά όχι του κλαβουλανικού οξέος.

Μυκοφαινολάτη μοφετίλ

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μυκοφαινολάτη μοφετίλ, έχει αναφερθεί μείωση της συγκέντρωσης πριν από τη δόση του ενεργού μεταβολίτη μυκοφαινολικού οξέος (MPA) περίπου 50% μετά την έναρξη από του στόματος αμοξικιλίνης με κλαβουλανικό οξύ. Η αλλαγή του επιπέδου πριν τη δόση μπορεί

να μην αντιπροσωπεύει ακριβώς αλλαγές στην ολική έκθεση σε MPA. Επομένως, αλλαγή της δόσης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ δεν είναι κανονικά απαραίτητη ελλείψει κλινικών στοιχείων δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Ωστόσο, στενή κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να εκτελείται κατά τη διάρκεια του συνδυασμού και αμέσως μετά την αντιβιοτική αγωγή.

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 (βλέπε παράγραφο 5.3). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος κατά τη διάρκεια της κύησης σε ανθρώπους που δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών. Σε μια 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 τον 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.

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 (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) είναι διάρροια, ναυτία και έμετος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που απορρέουν από κλινικές μελέτες και από έρευνα μετά την κυκλοφορία του αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος κατηγοριοποιούνται από το MedDRA όπως φαίνεται στη λίστα παρακάτω.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας: 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 ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	
Βλεννογονοδερματική καντιντίαση	Συχνή
Υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Αναστρέψιμη λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης ουδετεροπενίας)	Σπάνια
Θρομβοκυτταροπενία	Σπάνια

Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία	Μη γνωστή
Αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστή
Παρατεταμένος χρόνος ροής και χρόνος προθρομβίνης ¹	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος¹⁰</i>	
Αγγειονευρωτικό οίδημα	Μη γνωστή
Αναφυλαξία	Μη γνωστή
Σύνδρομο ομοιάζον με ορονοσία	Μη γνωστή
Αγγειακή υπερευαισθησία	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Ζάλη	Όχι συχνή
Κεφαλαλγία	Όχι συχνή
Αναστρέψιμη υπερδραστηριότητα	Μη γνωστή
Σπασμοί ²	Μη γνωστή
Άσηπτη μηνιγγίτιδα	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>	
Διάρροια	Πολύ συχνή
Ναυτία ³	Συχνή
Έμετος	Συχνή
Δυσπεψία	Όχι συχνή
Κολίτιδα σχετιζόμενη με το αντιβιοτικό ⁴	Μη γνωστή
Μελανή τριχωτή γλώσσα	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Αυξήσεις AST και/ή ALT ⁵	Όχι συχνή
Ηπατίτιδα ⁶	Μη γνωστή
Χολοστατικός ίκτερος ⁶	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού⁷</i>	
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) ⁹	Μη γνωστή
Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
Διάμεση νεφρίτιδα	Μη γνωστή
Κρυσταλλουρία ⁸	Μη γνωστή
¹ Βλέπε παράγραφο 4.4 ² Βλέπε παράγραφο 4.4 ³ Η ναυτία σχετίζεται συχνότερα με υψηλότερες δόσεις λαμβανόμενες από το στόμα. Αν οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι έκδηλες, μπορούν να περιοριστούν με τη λήψη του αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος στην αρχή του γεύματος. ⁴ Συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της αιμορραγικής κολίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4). ⁵ 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. ⁶ Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν σημειωθεί με άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες (βλέπε παράγραφο 4.4). ⁷ Αν αναφερθεί οποιαδήποτε δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.4). ⁸ Βλέπε παράγραφο 4.9	

⁹ Βλέπε παράγραφο 4.4

¹⁰ Βλέπε παραγράφους 4.3 and 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από την 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 302132040380/337, Φαξ: + 302106549585, 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, Αντιβακτηριακά β-λακτάμης, πενικιλίνες, 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 Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική

The time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) is considered to be the major determinant of efficacy for amoxicillin.

Μηχανισμοί αντοχής

Οι δύο κύριοι μηχανισμοί αντοχής στην αμοξικιλίνη/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 Ελαχίστων Ανασταλτικών Συγκεντρώσεων MIC για την αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ είναι εκείνα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τους Αντιμικροβιακούς Ελέγχους Ευαισθησίας (EUCAST).

MIC breakpoints for amoxicillin/clavulanic acid are those of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Οργανισμός	Όρια ευαισθησίας (µg/ml)		
	Ευαίσθητος	Ενδιάμεσος	Ανθεκτικός
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negative staphylococci ²	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negative Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Non-species related breakpoints ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις Αμοξικιλίνης. Για τους σκοπούς των ελέγχων ευαισθησίας, η συγκέντρωση Κλαβουλανικού οξέος ορίζεται στα 2 mg/l.
²Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις Οξακιλίνης.
³Οι τιμές των ορίων ευαισθησίας στον πίνακα βασίζονται στα όρια ευαισθησίας της Αμικιλίνης.
⁴Το όριο αντοχής R>8 mg/l διασφαλίζει ότι όλα τα απομονωμένα στελέχη με μηχανισμούς αντοχής αναφέρονται ως ανθεκτικά.
⁵Οι 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.

Συνήθη ευαίσθητα είδη
Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη) [‡]
Σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> και άλλοι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι
<i>Streptococcus viridans</i> group

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Carnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Είδη για τα οποία η επίκτητη αντίσταση μπορεί να αποτελεί πρόβλημα

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

Enterococcus faecium[§]

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Ενδογενώς ανθεκτικοί οργανισμοί

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Λοιποί μικροοργανισμοί

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

[§]Φυσική ενδιάμεση ευαισθησία απουσία επίκτητου μηχανισμού αντίστασης.

^εΌλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί στην αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ

¹*Streptococcus pneumoniae* που είναι ανθεκτικό στην πενικιλίνη δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αυτό το σκεύασμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

²Στελέχη με μειωμένη ευαισθησία έχουν αναφερθεί σε ορισμένες χώρες της ΕΕ με συχνότητα μεγαλύτερη από 10%.

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 χορήγηση από το στόμα, 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 (875 mg/125 mg δύο φορές ημερησίως σε κατάσταση νηστείας σε ομάδες υγιών εθελοντών παρουσιάζονται παρακάτω.

Μέσες (\pm SD) παράμετροι φαρμακοκινητικής					
Δραστική ουσία(ες) χορηγηθείσα	Δόση (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Αμοξικιλίνη					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11.64 \pm 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 \pm 12.31	1.19 \pm 0.21
Κλαβουλανικό οξύ					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2.18 \pm 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 \pm 3.04	0.96 \pm 0.12
AMX – αμοξικιλίνη, CA – κλαβουλανικό οξύ *Μέση τιμή (εύρος)					

Οι συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στον ορό που επιτυγχάνονται με το συνδυασμό Αμοξικιλίνης/Κλαβουλανικού οξέος, είναι όμοιες με αυτές που παράγονται με την από του στόματος χορήγηση ισοδύναμων δόσεων μόνης Αμοξικιλίνης ή Κλαβουλανικού οξέος.

Κατανομή

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

Ακολουθώντας ενδοφλέβια χορήγηση, τόσο η αμοξικιλίνη όσο και το κλαβουλανικό οξύ ανιχνεύονται στη χοληδόχο κύστη, τους ιστούς της κοιλιάς, το δέρμα, το λίπος, τους μυϊκούς ιστούς, το αρθρικό και περιτοναϊκό υγρό, τη χολή και το πύον. Η αμοξικιλίνη δεν κατανέμεται επαρκώς στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Από μελέτες σε ζώα δεν υπάρχει απόδειξη ότι γίνεται σημαντική κατακράτηση του φαρμάκου στους ιστούς για κανένα από τα 2 συστατικά όπως αποδεικνύεται από το λαμβανόμενο υλικό. Η αμοξικιλίνη, όπως και οι περισσότερες πενικιλίνες, ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα. Ίχνη κλαβουλανικού οξέος μπορούν να ανιχνευθούν στο μητρικό γάλα (βλέπε παράγραφο 4.6).

Τόσο η αμοξικιλίνη όσο και το κλαβουλανικό οξύ δείχνουν ότι διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα (βλέπε παράγραφο 4.6).

Βιομετασχηματισμός

Η αμοξικιλίνη απεκκρίνεται εν μέρη στα ούρα, σαν αδρανές πενικιλλοϊκό οξύ, σε ποσότητες ισοδύναμες προς το 10 – 25 % της αρχικής δόσεως. Το κλαβουλανικό οξύ μεταβολίζεται στον άνθρωπο και αποβάλλεται στα ούρα και τα κόπρανα και σαν διοξειδίο του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής της αμοξικιλίνης είναι μέσω των νεφρών, ενώ για το κλαβουλανικό οξύ είναι και μέσω νεφρικών και μη νεφρικών μηχανισμών.

Το αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ έχει μέσο όρο απέκκρισης περίπου 1 ώρα και μέση συνολική κάθαρση περίπου 25 l/h σε υγιείς οργανισμούς. Περίπου 60-70% της αμοξικιλίνης και 40-65% του κλαβουλανικού οξέος απεκκρίνονται αμετάβλητα στα ούρα κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ωρών από τη χορήγηση ενός μόνο δισκίου αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος 250 mg/125 mg ή 500mg/125 mg. Διάφορες μελέτες έχουν βρει ότι η απέκκριση στα ούρα είναι 50-85% για την αμοξικιλίνη και 27-60% για το κλαβουλανικό οξύ για περίοδο 24 ωρών.

Στην περίπτωση του κλαβουλανικού οξέος, η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου απεκκρίνεται τις πρώτες 2 ώρες μετά τη χορήγηση.

Παράλληλη χρήση προβενεσίδης καθυστερεί την απέκκριση της αμοξικιλίνης αλλά δεν καθυστερεί την νεφρική απέκκριση του κλαβουλανικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικία

Η μείωση του χρόνου ζωής της αμοξικιλίνης είναι όμοια για παιδιά ηλικίας από 3 μηνών μέχρι 2 χρονών και για μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Για πολύ νέα παιδιά (περιλαμβανομένου και πρόωρων νεογνών) την πρώτη εβδομάδα της ζωής το διάστημα χορήγησης δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τις 2 φορές ημερησίως λόγω της μη ωρίμανσης της αποβολής μέσω της νεφρικής οδού. Επειδή οι μεγαλύτεροι ασθενείς έχουν ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στη επιλογή της δόσης, και θα ήταν χρήσιμο να καταγράφεται η νεφρική λειτουργία.

Φύλο

Ακολουθώντας χορήγηση από το στόματος Αμοξικιλίνης/Κλαβουλανικού οξέος σε υγιείς άνδρες και γυναίκες, το φύλο δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική είτε της αμοξικιλίνης είτε του κλαβουλανικού οξέος.

Νεφρική Ανεπάρκεια

Η συνολική κάθαρση του ορού από το αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ μειώνεται αναλογικά με την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας. Η μείωση της κάθαρσης του φαρμάκου είναι περισσότερο έντονη για την αμοξικιλίνη παρά για το κλαβουλανικό οξύ, αφού η μεγαλύτερη ποσότητα της αμοξικιλίνης απεκκρίνεται μέσω της νεφρικής οδού. Οι δόσεις στη νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αποτρέπουν από αδικαιολόγητη συσσώρευση αμοξικιλίνης ενώ παραμένουν επαρκή επίπεδα κλαβουλανικού οξέος (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική Ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια του ήπατος θα πρέπει να παίρνουν την δόση με προσοχή και να παρακολουθούν σε τακτά διαστήματα την ηπατική λειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων που έχει διεξαχθεί σε σκυλιά με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ παρουσίασε γαστρικό ερεθισμό, έμετο και αποχρωματισμό της γλώσσας.

Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή κάποιο από τα συστατικά του.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας:

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλική 105
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)
Άνυδρο κολλοειδές πυριτίου οξειδίου
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη:

Πολυβινυλαλκοόλη,
Τιτανίου διοξειδίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Λεκιθίνη (σόγιας) (E322)
Υδωρ κεκαθαρμένο.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου-πολυβινυλοχλωριδίου-αλουμινίου που περιέχουν 2, 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24 ή 30 δισκία μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης. Διατίθεται επίσης νοσοκομειακή συσκευασία των 100 και 500 δισκίων.

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

MEDOCHEMIE IBERIA, S.A.

Rua Jose Maria Nicolau, n.º 6, 7.ºB, São Domingos de Benfica, 1500 662 Lisboa, Portugal

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2018