

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Augmentin ES 600 mg/42.9 mg/5 ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μετά την ανασύσταση κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει αμοξικιλίνη τριυδρική που αντιστοιχεί σε 120 mg αμοξικιλίνης και κλαβουλανικό κάλιο που αντιστοιχεί σε 8.58 mg κλαβουλανικού οξέος.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Έκδοχο : Περιέχει 2.72 mg ασπαρτάμη (E951) ανά ml.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.
Υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Augmentin ενδείκνυται για την θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων σε παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και βάρους σώματος μικρότερου των 40 kg, που προκλήθηκαν ή πιστεύεται ότι προκλήθηκαν από ανθεκτικό στην πενικιλίνη *Streptococcus pneumoniae* (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1):

- Οξεία μέση ωτίτιδα
- Εξωνοσοκομειακή πνευμονία

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 (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 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

Δεν υπάρχει εμπειρία με το εναιώρημα Augmentin σε ενήλικες και παιδιά ≥ 40 kg, και επομένως δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Παιδιά < 40 kg (ηλικίας ≥ 3 μηνών)

Η συνιστώμενη δόση του εναιωρήματος Augmentin είναι 90/6.4 mg/kg/ημέρα χορηγούμενα σε δύο ισομερώς καταναμημένες δόσεις,

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για το Augmentin για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών.

Νεφρική δυσλειτουργία

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 του Augmentin δεν συνιστάται καθώς δεν είναι δυνατή η αναπροσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Το Augmentin προορίζεται για χρήση από το στόμα.

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

Ανακινήστε για να ξεκολλήσει η κόνις, προσθέστε νερό σύμφωνα με τις οδηγίες, αναστρέψτε και ανακινείτε.

Ανακινείτε καλά τη φιάλη πριν από κάθε δόση (βλέπε παράγραφο 6.6.).

Για οδηγίες ανασύστασης πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού σκευάσματος, βλέπε παράγραφο 6.6.

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 (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 παράγοντες με β-λακτάμη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8).

Σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένων των αναφυλακτοειδών και σοβαρών 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 οφείλεται αποδεδειγμένα σε μικροοργανισμό(ούς) ευαίσθητου(ους) στην αμοξικιλίνη, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής από αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ σε αμοξικιλίνη σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες.

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 φλυκταϊνώδους ερυθήματος μπορεί να είναι σύμπτωμα οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) (βλέπε 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 (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 αντιβακτηριακούς παράγοντες 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 οποιωνδήποτε αντιβιοτικών ή μετά από αυτή. Στην περίπτωση που εμφανισθεί κολίτιδα σχετιζόμενη με το αντιβιοτικό, η χορήγηση αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, να ζητηθεί η συμβουλή γιατρού

και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση αντενδεικνύεται 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 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 στο Augmentin μπορεί να προκαλέσει μη ειδική σύνδεση IgG και λευκοματίνης με ερυθροκυτταρικές μεμβράνες και να οδηγήσει σε ψευδή 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.

Το Augmentin κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 2.72 mg ασπαρτάμης (E951) ανά ml, μία πηγή φαινυλαλανίνης. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με φαινυλοκετονουρία.

Το Augmentin κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει μαλτοδεξτρίνη (γλυκόζη). Ασθενείς με σπάνια δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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 (βλέπε 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

Κύηση

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). Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη χρήση αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος κατά τη διάρκεια της κύησης σε ανθρώπους 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 πιθανότητα ευαισθητοποίησης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια του θηλασμού μετά από αξιολόγηση του οφέλους/του κινδύνου από τον θεράποντα γιατρό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ενδέχεται να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις, ζάλη, σπασμοί), οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε 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 χρόνος προθρομβίνης ¹	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος¹¹</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 ²	Μη γνωστή
Ασηπτη μηνιγγίτιδα	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</u>	
Διάρροια	Συχνή
Ναυτία ³	Συχνή
Έμετος	Συχνή
Δυσπεψία	Όχι συχνή
Κολίτιδα σχετιζόμενη με το αντιβιοτικό ⁴	Μη γνωστή
Μελανή τριχωτή γλώσσα	Μη γνωστή
Αποχρωματισμός των δοντιών ⁵	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u>	

Αυξήσεις AST και/ή ALT ⁶	Όχι συχνή
Ηπατίτιδα ⁷	Μη γνωστή
Χολοστατικός ίκτερος ⁷	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού⁸</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) ¹⁰	Μη γνωστή
Φαρμακευτικές αντιδράσεις με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>	
Διάμεση νεφρίτιδα	Μη γνωστή
Κρυσταλλουρία ⁹	Μη γνωστή
<p>¹ Βλέπε παράγραφο 4.4</p> <p>² Βλέπε παράγραφο 4.4</p> <p>³ 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 γεύμα.</p> <p>⁴ Συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της αιμορραγικής κολίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4)</p> <p>⁵ Επιφανειακός αποχρωματισμός των δοντιών έχει αναφερθεί πολύ σπάνια σε παιδιά. Η καλή στοματική υγιεινή προλαμβάνει τον αποχρωματισμό, καθώς συνήθως αποκαθίσταται με το βούρτσισμα των δοντιών.</p> <p>⁶ 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.</p> <p>⁷ Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν σημειωθεί με άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες (βλέπε παράγραφο 4.4).</p> <p>⁸ Αν αναφερθεί οποιαδήποτε δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.4).</p> <p>⁹ Βλέπε παράγραφο 4.9</p> <p>¹⁰ Βλέπε παράγραφο 4.4</p> <p>¹¹ Βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4</p>	

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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

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: 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 (συντά 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> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁴	≤ 0.25		> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2

¹ Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης. Για τους σκοπούς των ελέγχων ευαισθησίας, η συγκέντρωση κλαβουλανικού οξέος ορίζεται στα 2 mg/l

² Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις οξακιλλίνης.

³ Οι τιμές των ορίων ευαισθησίας στον πίνακα βασίζονται στα όρια ευαισθησίας της αμικιλίνης.

⁴ 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>Staphylococcus aureus</i> (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη) [§] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> και άλλοι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι
<u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Είδη για τα οποία η επίκτητη αντίσταση μπορεί να αποτελεί πρόβλημα</u>
<u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<u>Ενδογενώς ανθεκτικοί οργανισμοί</u>
<u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Legionella pneumophila</i>

Λοιποί μικροοργανισμοί
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί στην αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ.

¹ Αυτό το σκεύασμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος είναι κατάλληλο για τη θεραπεία του *Streptococcus pneumoniae* που είναι ανθεκτικός στην πενικιλίνη στις εγκεκριμένες ενδείξεις μόνο (βλέπε παράγραφο 4.1).

² Στελέχη 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.

Η μέση τιμή (\pm SD) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δίδεται παρακάτω για το Augmentin χορηγούμενο σε 45 mg/3.2 mg/kg κάθε 12 h σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Σκεύασμα	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	AUC _(0-t) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Augmentin χορηγούμενο ως 45 mg/kg AMX και 3,2 mg/kg CAς ανά 12ωρο	Αμοξικιλίνη			
	15,7 \pm 7.7	2.0 (1.0-4.0)	59,8 \pm 20,0	1.4 \pm 0.35
	Κλαβουλανικό οξύ			
	1.7 \pm 0.9	1.1 (1.0-4.0)	4.0 \pm 1.9	1.1 \pm 0.29
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 σπείλο, 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 (βλέπε παράγραφο 4.6).

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

Βιομετασχηματισμός

Η αμοξικιλίνη αποβάλλεται εν μέρει στα ούρα ως ανενεργό πενικιλιοϊκό 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 ως διοξειδίο του άνθρακα σε αποβαλλόμενα αέρια.

Αποβολή

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

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ έχει μέσο χρόνο ημίσειαςαποβολής 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 (βλέπε 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 ενήλικους. 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 (βλέπε 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

Ασπαρτάμη (E951)
Ξανθανικό κόμμι
Διοξείδιο του πυριτίου
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Καρβοξυμεθυλοκυτταρινικό νάτριο
Τεχνητή γεύση φράουλας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ξηρά κόνις: 2 χρόνια

Τα ανασυσταθέντα εναιωρήματα πρέπει να φυλάσσονται σε 2°C – 8°C (αλλά να μην καταψύχονται) για έως 10 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγή γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν σκόνη για ανασύσταση σε 50 ml, 75 ml, 100 ml ή 150 ml. Μπορεί να διατίθεται με πλαστικό δοσομετρικό κουταλάκι.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ελέγχετε ότι το σφράγισμα είναι άθικτο πριν από τη χρήση. Ανακινείτε τη φιάλη για να ξεκολλήσει η κόνις. Προσθέστε νερό (όπως ενδείκνυται παρακάτω), αναστρέψτε και ανακινήστε καλά.

Εναλλακτικά, γεμίστε τη φιάλη με νερό μέχρι λίγο παρακάτω από τη γραμμή στη φιάλη ή στην ετικέτα. Αναστρέψτε και ανακινήστε καλά, στη συνέχεια γεμίστε με νερό ακριβώς μέχρι τη γραμμή. Αναστρέψτε και πάλι ανακινήστε καλά.

<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Όγκος νερού που πρέπει να προστεθεί για την ανασύσταση (ml)</u>	<u>Τελικός όγκος ανασυσταμένου λαμβανόμενου από το στόμα εναιωρήματος (ml)</u>
600 mg/42.9 mg/5 ml	50	50
	70	75
	90	100
	135	150

Ανακινήστε καλά τη φιάλη πριν από κάθε δόση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20148

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Οκτωβρίου 2006
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 5 Μαρτίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15 Φεβρουαρίου 2019