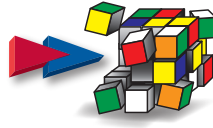


Fugentin®

Αμοξικιλίνη-Κλαβουλανικό οξύ



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FUGENTIN® Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (875+125)mg/sachet.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Κάθε φακελάκιος (sachet) περιέχει 875mg αμοξικιλίνης (ως τριυδρική) και 125mg κλαβουλανικού οξέος (με την μορφή αλάτος καλίου).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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

- Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (επαρκώς διαγνωσμένη)
- Οξεία μέση ωτίτιδα
- Οξείες επιδερμικές χρόνιας βρογχίτιδας (επαρκώς διαγνωσμένες)
- Εξωπνευμονοκοκκική πνευμονία
- ΚυSTITίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Δερματικές λοιμώξεις και λοιμώξεις μαλακών μορίων, συγκεκριμένα κυτταρίτιδα, δήγματα από ζώα, σοβαρά οδοντικά οσπύσματα με επεκτεινόμενη κυτταρίτιδα.
- Οστικές και αρθρικές λοιμώξεις, ιδιαίτερα οστεομυελίτιδα.

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

4.2. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

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

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

Ενδεχομένως να είναι απαραίτητη η χρήση εναλλακτικών μορφών Fugentin® (π.χ. εκείνες που παρέχουν υψηλότερες δόσεις αμοξικιλίνης ή/και διαφορετικές αναλογίες αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ) (βλ. παρ. 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. παρ. 4.4 σχετικά με την παρατεταμένη θεραπεία).

Ενήλικοι και παιδιά ≥ 40kg

Συνιστώμενες δόσεις:

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

Παιδιά < 40kg

Συνιστώμενες δόσεις

- 25mg/3.6mg/kg ημερησίως έως 45mg/6.4mg/kg ημερησίως χορηγούμενα σε δύο ισομερές καταμετρημένες δόσεις
- Έως 70mg/10mg/kg ημερησίως σε δύο ισομερές καταμετρημένες δόσεις μπορεί να χορηγηθούν σε ορισμένες λοιμώξεις (όπως μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού).

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

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για σκευάσματα Fugentin® 7:1 για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών. Δεν μπορούν επομένως να γίνουν δοσολογικές συστάσεις γι' αυτό τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Δε θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη (CrCl) μεγαλύτερη από 30ml/min. Σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη μικρότερη από 30ml/min, η χρήση μορφών του Fugentin® με αναλογία αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ 7:1 δεν συστήνεται, καθώς δεν είναι δυνατή η αναπροσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Το Fugentin® προορίζεται για χρήση από το στόμα.

Χορήγηση κατά την έναρξη του γεύματος, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ενδεχόμενη γαστρεντερική δυσανεξία και να βελτιστοποιηθεί η απορρόφηση της αμοξικιλίνης/του κλαβουλανικού οξέος.

Η θεραπεία μπορεί να αρχίζει παρατετατικά σύμφωνα με την Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της ενδοφλέβιας μορφής

και να συνεχίζεται με σκεύασμα χορηγούμενο από το στόμα.

Πριν την χορήγηση το περιεχόμενο ενός φακελάκιου διαλύεται σε μικρή ποσότητα νερού.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαίσθηση στις δραστικές ουσίες σε οποιαδήποτε από τις πενικιλίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Ιστορικό σοβαρής άμεσης αντίδρασης υπερευαίσθησίας (π.χ. αναφυλαξία) σε άλλον β-λακταμικό παράγοντα (π.χ. κεφαλοσπορίνη, καρβαπενέμη ή μονοβακτάμη).

Ιστορικό ίκτερου / ηπατικής δυσλειτουργίας λόγω αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (βλ. παρ. 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 υπερευαίσθησίας στις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες ή άλλους παράγοντες με β-λακτάμη (βλ. παρ. 4.3 και 4.8).

Σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (αναφυλαξία) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με πενικιλίνη. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν σε άτομα που έχουν ιστορικό υπερευαίσθησίας 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 μια λοίμωξη είναι αποδεδειγμένα λόγω μικροοργανισμού(ών) ευαίσθητου(ών) στην αμοξικιλίνη, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μεταφοράς από αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ σε αμοξικιλίνη σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες.

Αυτό το σκεύασμα Fugentin® δεν είναι κατάλληλο προς χρήση όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος τα υποτιθέμενα παθογόνα να έχουν μειωμένη ευαισθησία ή αντίσταση σε παράγοντες με β-λακτάμη που δεν διαμεσολαβείται από β-λακταμάσες ευαίσθητες σε αναστολή από το κλαβουλανικό οξύ.

Αυτό το σκεύασμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ανθεκτικού στην πενικιλίνη *S.pneumoniae*.

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

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να αποφεύγεται εάν υπάρχει υπόνοια λοιμώδους μονοπυρήνωσης, καθώς η εκδήλωση ενός ιλαροειδούς εξανθήματος έχει σχετιστεί 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 γενικευμένου φυλκτανώδους εξανθήματος που συνοδεύεται από πυρετό μπορεί να είναι σύμπτωμα οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φυλκτανώσεως (AGEP) (βλ. παρ. 4.8). Η αντίδραση αυτή απαιτεί την διακοπή του Fugentin® και αντενδείκνυται οποιαδήποτε επακόλουθη χορήγηση αμοξικιλίνης.

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

Ηπατικές επιπλοκές 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 δυνητική ηπατική τους δράση (βλ. παρ. 4.8).

Συμμετρίως η αντιβιοτική κολίτιδα έχει αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιβιοτικούς παράγοντες και μπορεί η βαρύτητά της να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή (βλ. παρ. 4.8). Επομένως, είναι σημαντικό να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια της χορήγησης οποιαδήποτε 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 γιαιτρού και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση αντενδείκνυται η χρήση αντί περιστατικών φαρμάκων.

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

Σπάνιως έχει αναφερθεί επιμύκωση 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 αντιπηκτικότητας (βλ. παρ. 4.5 και 4.8).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με το βαθμό της δυσλειτουργίας (βλ. παρ. 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 ουροκαθιέρες, θα πρέπει να τηρείται τακτικός έλεγχος βατότητας (βλ. παρ. 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 Fugentin® μπορεί να προκαλέσει μη ειδική σύνδεση IgG και λευκωματίνης με ερυθροκυτταρικές μεμβράνες και να οδηγήσει σε ψευδή θετικό έλεγχο Coombs.

Υπάρχουν αναφορές θετικών αποτελεσμάτων με το τεστ 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 πολυσακχαρίδια και πολυφουρανόζες που δεν προέρχονται από *Aspergillus* 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 Fugentin® κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 12.5mg ασπαρτάμης ανά φακελάκι, μια πηγή φανυλαλανίνης. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με φανυλαλανοουρία.

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 αυξημένου INR σε ασθενείς υπό θεραπεία με ακενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη στους οποίους χορηγείται ένα σχήμα αμοξικιλίνης. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η συγχρόνηση, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά ο χρόνος προθρομβίνης ή ο INR με την προσθήκη ή την απόσυρση της αμοξικιλίνης. Επιπλέον, ενδέχεται να είναι απαραίτητες αναπροσαρμογές της δόσης των λαμβανόμενων από το στόμα αντιπηκτικών (βλ. παρ. 4.4 και 4.8).

Μεθотреξάτη

Οι πενικιλίνες ενδέχεται να μειώσουν την απέκκριση μεθотреξάτης, γεγονός που προκαλεί ενδεχόμενη αύξηση τοξικότητας.

Προβενεσίδη

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

4.6. 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 (βλ. παρ. 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 το γιατρό.

Γαλουχία

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 τον θεράποντα γιατρό.

4.7 Επιδράση 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. παρ. 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 Fuginin® ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την Κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA και παρατίθενται παρακάτω.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ορολογίες:

Πολύ συχνές (≥1/10)

Συχνές (≥1/100 και <1/10)

Όχι συχνές (≥1/1.000 και <1/100)

Σπάνιες (≥1/10.000 και <1/1.000)

Πολύ σπάνιες (<1/10.000)

Άγνωστη συχνότητα (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Βλεννογονοδερματική καντιντίαση	Συχνές
Υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών	Άγνωστη
Διαταραχές του αμμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναστρέψιμη λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης ουδεροπενίας)	Σπάνιες
Θρομβοπενία	Σπάνιες
Αναστρέψιμη ακοκκιοκυτταραιμία	Άγνωστη
Αιμολυτική αναιμία	Άγνωστη
Παρατεταμένος χρόνος ροής και χρόνος προθρομβίνης ¹	Άγνωστη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος ¹⁰	
Αγγειονευρωτικό οίδημα	Άγνωστη
Αναφυλαξία	Άγνωστη
Σύνδρομο ομοιάζον με ορονοσία	Άγνωστη
Αγγειακή υπερευαισθησία	Άγνωστη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	Όχι συχνές
Κεφαλαλγία	Όχι συχνές
Αναστρέψιμη υπερδραστηριότητα	Άγνωστη
Σπασμοί ²	Άγνωστη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Διάρροια	Πολύ συχνές
Ναυτία ³	Συχνές
Έμετος	Συχνές
Δυσπεψία	Όχι συχνές
Κολίτιδα σχετιζόμενη με το αντιβιοτικό ⁴	Άγνωστη
Μελανή τριχωτή γλώσσα	Άγνωστη
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Αυξήσεις AST και/ή ALT ⁵	Όχι συχνές
Ηπατίτιδα ⁶	Άγνωστη
Χολοστατικός ίκτερος ⁶	Άγνωστη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ⁷	
Δερματικό εξάνθημα	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Κνίδωση	Όχι συχνές
Πολύμορφο ερύθημα	Σπάνιες
Σύνδρομο Stevens-Johnson	Άγνωστη
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Άγνωστη
Πομφολυγώδης αποφολιδωτική δερματίτιδα	Άγνωστη
Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίωση (AGEP) ⁹	Άγνωστη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Διάμεση νεφρίτιδα	Άγνωστη
Κρυσταλλουρία ⁸	Άγνωστη

¹ Βλ. παρ. 4.4

² Βλ. παρ. 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 Fuginin® στην αρχή του γεύματος.

⁴ Συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της αιμορραγικής κολίτιδας (βλ. παρ. 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 (βλ. παρ. 4.4).

⁷ Αν αναφερθεί οποιαδήποτε δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παρ. 4.4).

⁸ Βλ. παρ. 4.9

⁹ Βλ. παρ. 4.3

¹⁰ Βλ. παρ. 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περιθαλψής 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, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> ή τις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες της Κύπρου, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.phs.gov.cy/phs, Fax: +357 22608649.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία υπερδοσολογίας

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

Θεραπεία δηλητηρίασης

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά, δίνοντας προσοχή στο ισοζύγιο ύδατος/ηλεκτρολυτών. Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με μισοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η αμοξικιλίνη είναι μια ημισυνθετική πενικιλίνη (β-λακτάμη) που αναστέλλει ένα ή περισσότερα ένζυμα (συνήθως αναφέρονται ως πρωτεΐνες σύνδεσης των πενικιλινών, PBP) στη βιουσυνθετική 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 δραστήριο από μόνη της έναντι οργανισμών που παράγουν τέτοια ένζυμα.

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

Σχέση Pk/PD

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/κλαβουλανικό οξύ είναι:

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

Η μη διαπερατότητα βακτηρίων ή μηχανισμοί αντίλας εκροής μπορεί να προκαλέσουν βακτηριακή αντοχή ή να συντελέσουν σε αυτή, ιδιαίτερα σε gram-αρνητικά βακτήρια.

Όρια ευαισθησίας (breakpoints)

Τα όρια ευαισθησίας (MIC) για την αμοξικιλίνη/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
Αρνητικοί στην ηγκτάση σταφυλόκοκκοι ²	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Enterococcus</i> ³	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ²	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	≤ 0,5	1 – 2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-αρνητικά <i>Anaerobivia</i> ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-θετικά <i>Anaerobivia</i> ¹	≤ 4	8	> 8
Σημεία καμψής μη σχετιζόμενα με είδη ¹	≤ 2	4 – 8	> 8

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

² Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις Οξακιλίνης.

³ Οι τιμές των ορίων ευαισθησίας στον πίνακα βασίζονται στα όρια ευαισθησίας στην Αμικιλίνη.

⁴ Το όριο αντοχής R>8mg/L διασφαλίζει ότι όλα τα απομονωμένα στελέχη με μηχανισμούς αντοχής αναφέρονται ως ανθεκτικά.

⁵ Οι τιμές των ορίων ευαισθησίας στον πίνακα βασίζονται στα όρια ευαισθησίας της Βενζυλοπενικιλίνης.

Ο επιπολασμός αντοχής ενδοχόμεως ποικίλει ανάλογα με την περιοχή και τον χρόνο για επιλεγμένα είδη και η τοπική πληροφορία 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.

Συνήθως ευαίσθητα είδη

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes και άλλοι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι
Ομάδα *Streptococcus viridans*

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Carnoytophaga
Eikenella corrodens spp.
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Είδη για τα οποία η επίκτητη ανοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί
*Enterococcus faecium*³

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumonia
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

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

⁵ Φυσική ενδίαμεση ευαισθησία απουσία επίκτητου μηχανισμού ανοχής

¹ Όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί στην αμοξικιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ

² *Streptococcus pneumoniae* που είναι ανθεκτικός στην πενικιλίνη δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αμοξικιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ (βλ. παρ. 4.2 και 4.4)

³ Στελέχη με μειωμένη ευαισθησία έχουν αναφερθεί σε ορισμένες χώρες της ΕΕ με συχνότητα μεγαλύτερη από 10%.

5.2. Φαρμακοκινητικές 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. Η απορρόφηση της αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος βελτιοποιείται όταν λαμβάνεται στην αρχή ενός γεύματος. Μετά από χορήγηση από το στόμα, η αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ είναι περίπου 70% βιοδιαθέσιμα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος και των δύο συστατικών είναι παρόμοιες και ο χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) σε κάθε περίπτωση είναι περίπου μία ώρα.

Τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής μελέτης, στην οποία χορηγήθηκαν φακελίσκοι (σκόνη για πόσιμο εναιώρημα) αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (Fugentin sachets 875mg/125mg άπαξ ημερησίως, σε κατάσταση νηστείας σε 27 υγιείς εθελοντές) παρουσιάζονται παρακάτω.

Μέσος (± SD) παράμετροι φαρμακοκινητικής					
Δραστική ουσία(ες)	Δόση (mg)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} * (h)	AUC (0-24h) (μg.h/ml)	T _{1/2} (h)
Χορηγήθεισα Αμοξικιλίνη					
AMX/CA 875mg/125mg	875	15,46 ± 5,37	1,26 (0,8-3)	46,97 ± 10,46	1,41 ± 0,23
Κλαβουλανικό οξύ					
AMX/CA 875 mg/125mg	125	3,67 ± 1,37	1,16 (0,5-3)	8,53 ± 3,05	1,16 ± 0,16

AMX – αμοξικιλίνη, CA – κλαβουλανικό οξύ

Μέση τιμή (εύρος)

Οι συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στον ορό, οι οποίες επιτυγχάνονται με το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, 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 συνδέονται με πρωτεΐνες. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 0,3 – 0,4l/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, στο

γαστρικό ιστό, στο δέρμα, στο λίπος, στους μυϊκούς ιστούς, στο αρθρικό και στο περιτοναϊκό υγρό, στη χολή και σε πύον. Η αμοξικιλίνη δεν κατανέμεται ικανοποιητικά στο εγκεφαλοναϊαίο 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. παρ. 4.6).

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

Βιομετατροπή

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 διοξείδιο 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 μέση ημιζωή αποβολής κατά προσέγγιση μια ώρα και μέση ολική κάθαρση κατά προσέγγιση 25l/h σε υγιή άτομα. Περίπου το 60%-70% της αμοξικιλίνης και περίπου το 40%-65% του κλαβουλανικού οξέος, αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα κατά τις πρώτες 6 ώρες μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δισκίων Fugentin® 250mg/125mg ή 500mg/125mg. 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 προβενεσιδής καθυστερεί την αποβολή αμοξικιλίνης, αλλά δεν καθυστερεί τη νεφρική αποβολή κλαβουλανικού οξέος (βλ. παρ. 4.5).

Ηλικία

Η ημιζωή αποβολής της αμοξικιλίνης είναι παρόμοια στα παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 2 ετών με τα μεγαλύτερα παιδιά και ενηλίκους. Στα πολύ νεαρά παιδιά (περιλαμβανομένων των νεογέννητων) κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής τους, το διάστημα 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/κλαβουλανικού οξέος στον ορό μειώνεται κατ' αναλογία με τη μειωμένη 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. παρ. 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 κάποιο ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση μελέτες φαρμακολογίας ασφαλείας, γονιδοτοxicότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το Fugentin® ή τα συστατικά του.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος Εκδόχων

Εκδόχα: Aspartame, silica colloidal hydrated, orange flavour.

6.2. Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια Ζωής

Οι φακελίσκοι με την σκόνη για πόσιμο εναιώρημα έχουν διάρκεια ζωής 24 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Οι φακελίσκοι με την σκόνη για πόσιμο εναιώρημα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία ≤25°C, σε ξηρό χώρο.

6.5. Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Κουτί των 12 φακελίσκων.

6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Πριν την χορήγηση το περιεχόμενο ενός φακελίσκου διαλύεται σε μικρή ποσότητα νερού.

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα / Κύπρος

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 41249/11/18-05-2012

Κύπρος: 21520

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 18-5-2012 (Ανανέωση)

Κύπρος: 9-8-2012.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02/04/2019