

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMOKLAVİN ES 600 mg + 42,9 mg/5 ml oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml’de:

Amoksisilin trihidrat (sığır sütünden üretilir).....688,67 mg (600 mg Amoksisiline eşdeğer)

Potasyum klavulanat102,21 mg (42,9 mg klavulanik asite eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Diğer yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Beyaz-kremimsi beyaz renkli, meyve-vanilya kokulu, homojen toz karışımı, sulandırıldığında homojen görünümlü beyaz-kremimsi beyaz renkli aromatik kokulu (meyve-vanilya) süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AMOKLAVİN ES, lokal resmi antibiyotik reçeteleme kılavuzları ve duyarlılık verilerine uygun olarak kullanılmalıdır.

AMOKLAVİN ES, pediyatrik hastalarda AMOKLAVİN ES’e duyarlı organizmaların yol açtığı bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir.

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (KBB dâhil); örneğin: Streptococcus pneumoniae (penisilin MİK ≤ 4 mcg/ml), Haemophilus influenzae[#] ve Moraxella catarrhalis[#]’ten kaynaklanan nükseden veya kronik orta kulak iltihabı. Böyle hastalar çoğunlukla önceki 3 ay içinde akut orta kulak iltihabı için antibiyotik tedavisi almış, 2 yaşında ve daha küçük olan veya kreşe giden hastalardır.
- Tipik olarak Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae[#], Moraxella catarrhalis[#] ve Streptococcus pyogenes’in neden olduğu tonsillo-farenjit ve sinüzit.
- Alt solunum yolu enfeksiyonları; örneğin tipik olarak Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae[#] ve Moraxella catarrhalis[#]’in neden olduğu lobar pnömoni ve bronkopnömoni.
- Tipik olarak Staphylococcus aureus[#] ve Streptococcus pyogenes’in neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

[#]Bu bakteri türlerinin bazı üyeleri, amoksisiline duyarsız hale gelmelerini sağlayan beta-laktamaz üretirler (bkz. Bölüm 5.1).

AMOKLAVİN ES'e duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen AMOKLAVİN ES dozu, 10 gün boyunca, 12 saat arayla, ikiye bölünmüş doz halinde verilen 90/6,4 mg/kg/gün'dür (aşağıdaki tabloya bakınız). Ağırlığı 40 kg'ın üzerinde olan pediatrik hastalar veya yetişkinler üzerinde herhangi bir deneyim yoktur. 3 aylıktan küçük çocuklarda amoksisilin/klavulanik asit süspansiyonu ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Vücut Ağırlığı (kg)	90/6,4 mg/kg/gün dozajını sağlayan AMOKLAVİN ES miktarı
8	Günde iki kez 3 ml
12	Günde iki kez 4,5 ml
16	Günde iki kez 6 ml
20	Günde iki kez 7,5 ml
24	Günde iki kez 9 ml
28	Günde iki kez 10,5 ml
32	Günde iki kez 12 ml
36	Günde iki kez 13,5 ml

AMOKLAVİN ES diğer amoksisilin-klavulanat süspansiyonlarıyla aynı miktarda klavulanik asit (potasyum tuzu olarak) içermez.

AMOKLAVİN ES her 5 ml'de 42,9 mg klavulanik asit içerirken, AMOKLAVİN-BID 200 mg + 28,5 mg/5 ml her 5 ml'de 28,5 mg klavulanik asit, AMOKLAVİN-BID 400 mg + 57 mg ise her 5 ml'de 57 mg klavulanik asit içerir. Bu nedenle, AMOKLAVİN-BID 200 mg + 28,5 mg/5 ml ve AMOKLAVİN-BID 400 mg + 57 mg, AMOKLAVİN ES yerine kullanılmamalıdır çünkü bu ürünler birbirlerinin yerine kullanılamaz.

Uygulama şekli:

Gastrointestinal intoleransı en aza indirmek için AMOKLAVİN ES yemekle birlikte alınmalıdır.

Tedavi, gözden geçirilmeden 14 günden fazla uzatılmamalıdır.

Tedavi parenteral olarak başlatılıp bir oral preparat ile sürdürülebilir.

Kullanmadan önce oral süspansiyon iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 ml/dak veya üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 30 ml/dak altında olan çocuklarda AMOKLAVİN ES kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliğinde doz dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır; karaciğer fonksiyonları düzenli aralıklarla izlenmelidir. Doz önerisinde bulunmaya temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda belirtilen pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bilgileri pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

Geriatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere, penisilinlerden herhangi birine ya da bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

AMOKLAVİN ES, penisilinler ve sefalosporinler gibi beta-laktamlara karşı aşırı duyarlılık geçmişi olan hastalarda kontrendikedir.

AMOKLAVİN ES, AMOKLAVİN ES ile ilişkili sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu geçmişi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AMOKLAVİN ES ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin ve diğer beta-laktamlara karşı aşırı duyarlılık hikâyesinin varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4,3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikâyesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır. Alerjik bir reaksiyon meydana gelmesi halinde, AMOKLAVİN ES tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedaviye başlanmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar adrenalinle acil durum tedavisi gerektirir. Entübasyon da dâhil olmak üzere oksijen, intravenöz steroidler ve hava yolu kontrolü gerekebilir.

Bir enfeksiyonunun amoksisiline duyarlı organizma/organizmalara bağlı olduğu kanıtlanırsa, resmi kılavuzlara göre amoksisilin/klavulanik asitten amoksisiline geçiş göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin kullanımını takiben görülen kızamık benzeri döküntü enfeksiyöz mononükleoz ile ilişkili olabileceğinden eğer enfeksiyöz mononükleoza ilişkin bir şüphe var ise AMOKLAVİN ES tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin ile tedavi sırasında eşzamanlı allopurinol kullanımı alerjik deri reaksiyonları olasılığını artırabilir.

Uzun süreli kullanım bazen duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesi ile sonuçlanabilir.

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize eksantematöz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon AMOKLAVİN ES'in bırakılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale gelir.

Amoksisilin/klavulanik asit karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgusu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2., 4.3 ve 4.8).

Karaciğer olayları daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedaviyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar, genellikle tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar ancak bazı olgularda tedavinin kesilmesinin ardından birkaç haftaya kadar belirgin hale gelmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve son derece nadir koşullarda ölümler bildirilmiştir. Bunlar hemen her zaman altta yatan ciddi hastalığı olanlarda ya da eşzamanlı olarak karaciğer üzerinde etkili olma potansiyeli bilinen ilaçları kullananlarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Mikotik veya bakteriyel patojenler ile süperenfeksiyonların olasılığı tedavi sırasında unutulmamalıdır. Süperenfeksiyonların meydana gelmesi durumunda (genelde *Pseudomonas* veya *Candida* dahil), ilaç kesilmeli ve/veya uygun bir tedavi başlatılmalıdır.

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti, haftadan yaşamı tehdit edici boyuta kadar uzanabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu sebeple, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözlemlendiğinde, amoksisilin/ klavulanik tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer fonksiyonları ve hematopoetik fonksiyonlar dahil olmak üzere organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilir.

AMOKLAVİN ES ve oral antikoagülan kullanan bazı hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama (INR değerinde yükselme) bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gereklidir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir. (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek bozukluğu olan hastalarda, AMOKLAVİN ES dozu, bozukluğun derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Azalmış idrar çıkışı olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilebilir.

Mesane kateterleri olan hastalarda düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. bölüm 4.9). Amoksisilinle tedavi sırasında idrarda glukozun arandığı testler yapıldığında, enzimatik glukoz oksidaz yöntemleri kullanılmalıdır, çünkü enzimatik olmayan yöntemlerde yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.

AMOKLAVİN ES’de klavulanik asit varlığı, kırmızı hücre membranlarınca IgG ve albüminin spesifik olmayan bağlanmasına neden olarak yalancı pozitif Coombs testine yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit alan ve daha sonra Aspergillus enfeksiyonunun bulunmadığı saptanan hastalarda Bio-Rad Laboratuvarları Platelia Aspergillus EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratuvarları Platelia Aspergillus EIA testi ile Aspergillus-dışı polisakkaridler ve polifuranozlar arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle amoksisilin/klavulanik asit alan hastalardaki pozitif test sonuçları dikkatli yorumlanmalı ve başka tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri etkileşim raporları alınmaksızın uygulamada yaygın olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte literatürde asenokumarol veya varfarinle idame ettirilen ve bir amoksisilin kürü reçete edilen hastalarda artmış uluslararası normalize oran vakaları mevcuttur. Eşzamanlı uygulama gerekli ise, protrombin zamanı veya uluslararası normalize oran amoksisilin ilavesi veya kesilmesi durumunda dikkatlice izlenmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar da gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu da toksisitede potansiyel bir artışa neden olur.

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin AMOKLAVİN ES ile birlikte kullanımı amoksisilinin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, klavulanatı etkilemez.

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin artı klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri doğru şekilde temsil etmeyebilir. Bu nedenle, mikofenolat mofetil dozunda bir değişiklik normalde klinik greft fonksiyon bozukluğu kanıtı yokluğunda gerekli olmayacaktır. Öte yandan, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa süre sonra yakın klinik takip yürütülmelidir.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve AMOKLAVİN ES'in birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi AMOKLAVİN ES, barsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Yukarıda verilen bilgiler pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi AMOKLAVİN ES, barsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda

gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir. Preterm, prematüre fetal membran rüptürü görülen kadınlarda yürütülen tekli bir çalışmada, amoksisilin/klavulanik asit ile profilaktik tedavinin neonatlarda artmış nekrotizan enterokolit riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Hekim tarafından zorunlu bulunmadıkça gebelik sırasında kullanımdan kaçınılmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlara insanlarda uygulanan dozun 10 katı dozda) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, AMOKLAVİN ES teratojenik etki göstermemiştir.

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Laktasyon

AMOKLAVİN ES'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz membranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

1,200 mg/kg/güne varan oral dozlarda (vücut yüzey alanı temelinde maksimum yetişkin insan dozunun 5.7 katı) AMOKLAVİN ES'in, amoksisilin:klavulanattan 2:1 oranda formülasyon ile doz uygulanan sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amoksisilin/klavulanik asidin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabileceği ile ilgili bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

En çok raporlanan istenmeyen etkiler diyare, bulantı ve kusmadır.

Çok yaygın görülenlerden seyrek görülenlere kadar, istenmeyen etkilerin görülme sıklığını saptamak için geniş çaplı klinik çalışmaların verileri kullanılmıştır. Diğer istenmeyen etkilere (1/10.000'den az görülenler) ait sıklıklar pazarlama sonrası verilere göre saptanmıştır ve gerçek bir sıklıktan çok raporlama oranına dayanmaktadır.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1000$ ila $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$
Çok seyrek	$< 1/10.000$
Bilinmiyor	(mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:	Mukokutanöz kandidiazis
Bilinmiyor:	Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek:	Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dâhil) ve trombositopeni.
Bilinmiyor :	Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama ¹ Geri dönüşümlü trombositopenik purpura ve eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları^{1,9}

Bilinmiyor :	Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vaskülit.
--------------	---

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Baş ağrısı ve baş dönmesi
Seyrek:	Ajitasyon, anksiyete, davranış değişiklikleri, zihin bulanıklığı, konfüzyon, sersemlik, insomnia
Bilinmiyor :	Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar ¹ . Konvülsiyonlar renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek doz alanlarda görülebilir. Aseptik menenjit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Diyare (yetişkinlerde)
Yaygın:	Diyare (çocuklarda), bulantı ² , kusma.
Yaygın olmayan:	Sindirim güçlüğü
Bilinmiyor :	Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dâhil). Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması.

Çocuklarda çok seyrek olarak dişlerde yüzeysel renk değişimleri⁴ olduğu bildirilmiştir. Genellikle fırçalama ile giderildiğinden, iyi bir ağız hijyeni ile diş rengi değişimi engellenebilir.

Hepato-bilier hastalıklar

- Yaygın olmayan: Beta laktam sınıfı antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış⁵ görülmüştür; ancak bu bulguların önemi bilinmemektedir.
- Bilinmiyor: : Hepatit⁶ ve kolestatik sarılık⁶. Bu olaylar diğer penisilin ve sefalosporinlerle bildirilmiştir.

Hepatik olaylar çoğunlukla erkeklerde ve yaşlılarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedavi ile ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Bulgu ve belirtiler genellikle tedavi sırasında veya tedavi kesildikten kısa bir süre sonra görülür; ancak bazı durumlarda tedavi kesildikten birkaç hafta sonrasına kadar fark edilmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşümlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve son derece seyrek olmakla birlikte bu duruma bağlı ölüm bildirilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da hepatik etki potansiyeline sahip ilaçları aynı anda alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve deri altı doku hastalıkları⁷

- Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker
- Seyrek: Eritema multiforme
- Bilinmiyor: : Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP)¹. Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

Böbrek ve idrar hastalıkları

- Seyrek: Hematüri
- Bilinmiyor: : İnterstisyel nefrit, kristalüri⁸(bkz. Bölüm 4.9).

¹ bkz. Bölüm 4.4

² Bulantı çoğu kez daha yüksek oral dozlarla ilişkilendirilir. Gastrointestinal reaksiyonlar belirginse, bunlar amoksisilin/klavulanik asit yemekle birlikte alınarak azaltılabilir.

³ Psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. bölüm 4.4).

⁴Çocuklarda çok nadir olarak yüzeysel diş rengi değişikliği bildirilmiştir. İyi oral hijyen genellikle fırçalama ile uzaklaştırılabildiğinden diş rengi bozulmasını önlemeye yardımcı olabilir.

⁵ Beta-laktam sınıfı antibiyotikler ile tedavi edilmiş hastalarda AST ve/veya ALT'de orta düzeyde artış bildirilmekle birlikte bu bulguların anlamı bilinmemektedir.

⁶ Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

⁷ Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

⁸ bkz. Bölüm 4.9

⁹ bkz. Bölüm 4.3

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları ve belirtileri

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozuklukları belirgin olabilir. Bazı durumlarda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda ve yüksek dozları alanlarda konvülsiyonlar meydana gelebilir.

Amoksisilin'in ağırlıklı olarak büyük dozların intravenöz uygulanmasından sonra mesane kateterlerinde çıktığı bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

İntoksikasyon tedavisi

Gastrointestinal semptomlar su/elektrolit dengesine dikkat edilerek semptomatik olarak tedavi edilebilir.

Amoksisilin/klavulanik asit dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları
ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması

Amoksisilin bakteriyel hücre duvarının bütünleyici bir yapısal bileşeni olan biyosentetik bakteriyel peptidoglikan yolağındaki bir ya da daha fazla enzimi (sıklıkla penisilin bağlayan proteinler, PBP'ler olarak adlandırılan) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu genellikle hücre duvarının zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölüm izler.

Amoksisilin dirençli bakterilerin ürettiği beta-laktamazlarla parçalanmaya duyarlıdır ve bu nedenle tek başına amoksisilin'in aktivite spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

Klavulanik asit yapısal olarak penisilinlerle ilişkili bir beta-laktamdır. Bazı beta-laktamaz enzimlerini inaktive ederek amoksisilin'in inaktivasyonunu önler. Tek başına klavulanik asit klinik açıdan faydalı antibakteriyel etki göstermez.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi

Minimum inhibie edici konsantrasyon üzerindeki süre (T>MIC) amoksisilin için ana etkililik belirleyici etken olarak kabul edilir.

Direnç mekanizmaları

Amoksisilin/klavulanik aside direnç için başlıca iki mekanizma mevcuttur:

- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit ile inhibe olmayan bakteriyel beta-laktamazlar ile inaktivasyon.
- Hedef için antibakteriyel ajanın afinitesini azaltan, PBP'lerde değişiklik

Bakterilerin veya atım pompası mekanizmalarının geçirmezliği özellikle Gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Kesim noktaları

Amoksisilin/klavulanik asit için MIC kesim noktaları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testindekilerdir (EUCAST)

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (mcg/ml)		
	Duyarlı	Orta	Dirençli
<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 Amoksisilin konsantrasyonları için bildirilen değerler. Duyarlılık testi amaçları doğrultusunda, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l'de sabitlenir.			
² Bildirilen değerler oksasilin konsantrasyonlarıdır.			
³ Tablodaki kesme değerleri ampisilin kesme noktalarını temel alır.			
⁴ Tablodaki kesme değerleri etki mekanizmasını temel alır.			

Direnç prevalansı seçili türler için coğrafik açıdan ve zamanla çeşitlilik gösterebilir ve dirence ilişkin yerel bilgiler özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken arzu edilir. Gerektiğinde yerel direnç prevalansı enfeksiyonların en azından bazı tiplerinde ajanın faydasından şüphe edilmesine yol açacak şekilde olduğunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Genellikle duyarlı türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Bacillus anthracis
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
*Streptococcus pneumoniae**†
Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)*
*Streptococcus agalactiae**†
*Streptococcus pyogenes**† ve diğer beta hemolitik streptokoklar*†
Streptococcus viridans grubu
Staphylococcus saprophyticus (metisiline duyarlı)
Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Bordetella pertussis
*Haemophilus influenzae*¹
Haemophilus parainfluenzae
Helicobacter pylori
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria gonorrhoeae
Pasteurella multocida
Vibrio cholera

Diğer

Borrelia burgdorferi
Leptospira icterohaemorrhagiae
Treponema pallidum

Anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Clostridium türleri
Peptococcus niger
Peptostreptococcus magnus
Peptostreptococcus micros
Peptostreptococcus türleri

Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Bacteroides fragilis
Bacteroides türleri
Capnocytophaga türleri
Eikenella corrodens
Fusobacterium nucleatum
Fusobacterium türleri
Porphyromonas türleri

<i>Prevotella</i> türleri
<u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Klebsiella</i> türleri <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus</i> türleri <i>Salmonella</i> türleri <i>Shigella</i> türleri
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Corynebacterium</i> türleri <i>Enterococcus faecium</i> ^A
<u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u>
<u>Aerobik-Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Acinetobacter</i> türleri <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> türleri <i>Hafnia alvei</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> türleri <i>Pseudomonas</i> türleri <i>Serratia</i> türleri <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>
<u>Diğer mikroorganizmalar</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia</i> türleri <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i> türleri
^A Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık ^B Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik aside dirençlidir. ¹ Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, % 10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir. ² Penisiline dirençli olan <i>Streptococcus pneumoniae</i> amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

AMOKLAVİN'in her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen ayrışır. İki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. Oral uygulamayı takiben amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık % 70 oranında serumda serbest halde bulunur. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (T_{maks}) her durumda yaklaşık bir saattir.

Aşağıda, pediyatrik hastalara her 12 saatte bir 45 mg/3,2 mg/kg olarak uygulanan amoksisilin/klavulanik asit için farmakokinetik parametreler yer almaktadır.

Formülasyon	C _{maks} (mcg/mL)	T _{maks} * (saat)	EAA (mcg.sa/ml)	T _{1/2} (saat)
12 saatte bir 45 mg/kg AMK ve 3,2 mg/kg KA olarak uygulanan amoksisilin/klavulanik asit	Amoksisilin			
	15,7 ±7,7	2 (1 - 4)	59,8 ±20	1,4 ±0,35
	Klavulanik asit			
	1,7 ±0,9	1,1 (1 - 4)	4 ±1,9	1,1 ±0,29
AMK: Amoksisilin,	KA: Klavulanik		asit	
* Ortanca				

Amoksisilin/klavulanik asit ile elde edilen amoksisilin ve klavulanik asit serum konsantrasyonları, amoksisilin ve klavulanik asitin tek başlarına oral yolla verilmesi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerlik göstermektedir.

Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitinin % 25 ve toplam plazma amoksisilinin % 18 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde 0,3 - 0,4 L/kg ve klavulanik asitte 0,2 L/kg dolayındadır.

İntravenöz uygulamadan sonra safra kesesinde, abdominal dokularda, deri, yağ, kas dokularında, sinoviyal ve peritoneal sıvılarda, safra ve iltihapta hem amoksisilin hem de klavulanik asit bulunmuştur. Amoksisilinin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, bileşenlerden herhangi biri için ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir. Anne sütünde eser miktarda klavulanik asit de saptanabilmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Hem amoksisilin hem de klavulanik asitin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık % 10–25'i oranında inaktif penisiloik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda geniş oranda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asit ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olarak, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir, buna karşılık klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır.

Amoksisilin/klavulanik asitin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir AMOKLAVİN tabletinin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilinin yaklaşık % 60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık % 40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin idrarla atılım miktarının % 50-85 ve klavulanik asitin % 27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

Eşzamanlı probenesid kullanılması, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asitin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki azalma, amoksisilinin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilinin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeylerinin sürdürülmesini sağlamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz dikkatle belirlenmeli ve karaciğer işlevleri düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Yaş:

Amoksisilinin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklarda aynıdır. Yaşamın ilk haftasındaki çok küçük çocuklar için (preterm yeni doğanlar dahil) uygulama aralığı renal eliminasyon yolağının gelişmemiş olmasından dolayı günde iki kez uygulamayı aşmamalıdır. Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevinin izlenmesi yararlı olabilir.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan amoksisilin/klavulanik asit uygulanmasından sonra cinsiyetin amoksisilin ya da klavulanik asitin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler, farmakoloji, genotoksisite ve üreme toksisitesi güvenliliğine yönelik çalışmalar temelinde insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Köpeklerde amoksisilin/klavulanik asitle yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, gastrik tahriş, kusma ve dilde renk bozukluğu görülmüştür.

Amoksisilin/klavulanik asitin mutajenik potansiyeli Ames testi, insan lenfosit sitogenetik analizi, maya testi ve fare lenfoma ileri mutasyon analizi ile in vitro ve fare mikronükleus testleri ve dominant letal test ile in vivo araştırılmıştır. Çok yüksek, sitotoksik konsantrasyonlarda zayıf aktivitenin tespit edildiği in vitro fare lenfoma analizi haricinde tümü negatiftir.

Amoksisilin/klavulanik asit ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kırılmış sodyum sakkarin
Mikrokristalin sodyum ve Kroskarmeloz (Avicel CL 611)
Silikon dioksit syloid
Süksinik asit
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
Ksantan gum
Vanilya aroması
Tutti frutti aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oral süspansiyon tozu iyice kapatılmış ambalajı içinde, 25 °C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Kullanıma hazırlanan süspansiyon buzdolabında (2-8°C) saklanmalı ve 10 gün içinde kullanılmalıdır. Süspansiyon dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Amber renkli 100 mL veya 150 mL'ye işaretli Tip III cam şişe; 28 ağızlı çocuk kilitli, emniyet şeritli, alüminyum contalı beyaz renkli polipropilen kapak ve 5 mL ölçülü şeffaf kaşık içeren ambalajlarda sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

AMOKLAVİN ES süspansiyonun hazırlanması:

AMOKLAVİN ES toz halindedir, bu yüzden ilk önce sulandırmak gerekir. AMOKLAVİN ES'i sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. AMOKLAVİN ES hazırlamak için önce şişe üzerindeki işaretli çizginin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve tozu süspansiyon haline getirmek için şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).



2. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.
3. Kalan suyu (1/3) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve **şişeyi yeniden çalkalayınız**. Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir.
4. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı 5 ml'lik ölçü kaşığını kullanarak hastaya veriniz.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

AMOKLAVİN ES'in rengi, kullanımı sırasında hafifçe sararma gösterebilir. Bu durumun ilacın etkililiği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Eğer AMOKLAVİN ES'i 2 yaşından küçük bir çocuğa verecekseniz, süspansiyonu vermeden hemen önce su kullanarak çalkalayıp seyreltebilirsiniz. Seyreltilmiş süspansiyonu saklamayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah.
Basın Ekspres Cad. No:1 34303
Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

244/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 21.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ