

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAVUPEN Pediatrik 156,25 mg/5 ml Süspansiyon için Kuru Toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL'de;

125 mg amoksisiline eşdeğer 143,55 mg amoksisilin trihidrat (buzağı kaynaklı) ve 31,25 mg klavulanik aside eşdeğer 35,45 mg potasyum klavulanat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz

Sarımsı-beyaz renkli, homojen toz

Sulandırıldığında sarımsı beyaz renkte, homojen, akışkan süspansiyon oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

KLAVUPEN, aşağıdaki sistemlerde amoksisiline dirençli beta laktamaz üreten suşların neden olduğundan şüphelenilen bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir. Diğer durumlarda sadece amoksisilin düşünülmelidir.

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): Tekrarlayan tonsillit, akut bakteriyel sinüzit, akut otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar pnömoni ve bronkopnömoni, toplum kökenli pnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: Sistit, üretrit, piyelonefrit ve kadın genital sistem enfeksiyonları, gonore.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Özellikle selülit, hayvan ısırıkları.
- Dental Enfeksiyonlar: Yaygın selülit ile birlikte şiddetli diş apseleri.
- Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Özellikle osteomyelit

KLAVUPEN'e duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. Duyarlı organizmaların listesi Farmakolojik Özellikleri/Mikrobiyoloji bölümünde verilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Amoksisiline duyarlı organizmaların KLAVUPEN'e duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte, neden olduğu karma enfeksiyonlar KLAVUPEN ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotiğin ilave edilmesini gerektirmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar, her bir bileşen olarak belirtilen dozlar dışında, amoksisilin/klavulanik asit içeriğine göre tanımlanır.

Bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen KLAVUPEN dozu için aşağıdaki maddeler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve bu patojenlerin antibakteriyel ajanlara karşı olası duyarlılıkları (bkz. Bölüm 4.4)
- Enfeksiyonun ciddiyeti ve bölgesi
- Aşağıda belirtildiği gibi hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu

Gerektiğinde KLAVUPEN'in alternatif formlarının (örn. daha yüksek dozlarda amoksisilin sağlayan ve/veya farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları içerenlerin) kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Yetişkinler ile 40 kg ve üstü çocuklar için KLAVUPEN'in bu formu aşağıda önerilen dozlarda verildiğinde 1500 mg amoksisilin/375 mg klavulanik asit toplam günlük dozu sağlamaktadır. 40 kg altı çocuklarda KLAVUPEN'in bu formu aşağıda önerilen dozlarda verildiğinde 2400 mg amoksisilin/600 mg klavulanik asit maksimum günlük dozunu sağlamaktadır. Eğer günlük daha yüksek amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasından kaçınmak için başka bir KLAVUPEN formunun seçilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavinin süresi hastanın yanıtına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn. osteomyelit) daha uzun tedavi süreleri gerektirir. Tedavi, inceleme yapılmadan 14 günden fazla uzatılmamalıdır (uzatılmış tedavi için bölüm 4.4'e bakınız).

Yetişkinler ve 40 kg veya üzerinde olan çocuklar

Her bir seferinde 500 mg/125 mg doz olacak şekilde günde 3 kez.

< 40 kg olan çocuklarda

Üç bölümlü dozlar halinde 20 mg/5 mg/kg/gün ile 60 mg/15 mg/kg/gün arasında belirlenen doz.

Çocuklar KLAVUPEN tabletleri veya süspansiyonları ile tedavi edilebilir. 6 yaş ve altı çocuklar tercihen süspansiyon ile tedavi edilmelidir.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 40 mg/10 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili KLAVUPEN 4:1 formülasyonları için klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için KLAVUPEN 4:1 formülasyonları hakkında klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 3 kez alınır. Tedavi süresi, endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

Süspansiyon Hazırlanması:

Sulandırılmış Süspansiyonun Son Hacmi	Dolum Ağırlığı	Sulandırmak İçin İlave Edilecek Su Hacmi
100 ml	11 g	91 ml

KLAVUPEN 125 mg + 31,25 mg / 5 ml Oral süspansiyon hazırlamak için önce gerekli su miktarının yaklaşık 2/3'ü koyularak, şişe iyice çalkalanmalıdır. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendirilmelidir. Daha sonra kalan su miktarı şişe üzerindeki sulandırma çizgisine kadar doldurulup yeniden çalkalanmalıdır.

Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Hekimin her uygulama için önerdiği miktarda ilaç, şişe ile birlikte bulunan 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanılarak hastaya verilir.

Sulandırılmamış toz 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2-8 °C) saklanmalı ve 7 gün içinde kullanılmalıdır.

Buzluğa koyulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi (CrCl) 30 mL/dak üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klirensi (CrCl) 30 mL/dak altında olan çocuklarda KLAVUPEN kullanımı tavsiye edilmemektedir çünkü doz ayarlaması için herhangi bir öneri mevcut değildir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde KLAVUPEN kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır ve hepatik fonksiyon düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4.). Henüz doz ayarlamasına temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 40 mg/10 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili KLAVUPEN 4:1 formülasyonları için klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için KLAVUPEN 4:1 formülasyonları hakkında klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

KLAVUPEN, diğer beta-laktam ajanlara karşı (örn. Sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. Anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde KLAVUPEN’e bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KLAVUPEN ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin veya diğer betalaktam ajanlarına karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.8.).

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonlar dahil) rapor edilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse amoksisilin/klavulanik asit tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

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

İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES), daha çok amoksisilin/klavunat alan çocuklarda raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8). DIES, alerjik cilt ve solunum semptomlarının yokluğunda, uzun süreli kusmanın (ilaç <alım> <uygulama> <kullanım>’dan 1-4 saat sonra) önde gelen semptomu olduğu alerjik bir reaksiyondur. Diğer başka semptomları,; karın ağrısı, diyare, hipotansiyon veya nötrofilik lökositozdur. Şoka kadar ilerleyen şiddetli vakalar görülmüştür.

KLAVUPEN’in bu formu, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli olası patojenlerin yüksek riski söz konusu ise kullanıma uygun değildir. Bu form penisiline dirençli *S. pneumoniae* tedavisinde kullanılmamalıdır.

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 KLAVUPEN tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin ile eş zamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını arttırabilir.

Uzun süreli kullanım zamanla duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir.

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize eksantematöz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu reaksiyon KLAVUPEN tedavisinin sonlandırılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale gelir.

Amoksisilin/klavulanik asit, karaciğer bozukluğu kanıtı 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 vakalarda tedavinin kesilmesinin ardından birkaç hafta 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).

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

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyon dahil organ sistem fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi tavsiye edilir.

KLAVUPEN 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 antikoagülasyon dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz, böbrek bozukluğunun derecesine uygun şekilde ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Çıkan idrar miktarı azalmış hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri (akut böbrek hasarı dahil) görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalürisi olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilir. Mesane kateteri bulunan hastalarda, kateterin açıklığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve 4.9).

Amoksisilinle tedavi sırasında idrarda glukozun arandığı testler yapıldığında, enzimatik glukoz oksidaz yöntemleri kullanılmalıdır, çünkü enzimatik olmayan yöntemlerde yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.

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 ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid:

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renale tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin KLAUVUPEN ile birlikte kullanımı amoksisilin kan seviyelerinin artmasına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, bu durum klavulanik asit için görülmez.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve KLAUVUPEN'in birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi KLAUVUPEN, bağırsak florasını etkileyebilir. Bu durum östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

Oral antikoagülanlar:

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri aralarında herhangi bir etkileşim raporlanmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşın, literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinde yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer birlikte kullanım gerekli ise, amoksisilin kullanımının başlatılması veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8.).

Metotreksat:

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

Mikofenolat mofetil:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

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 KLAVUPEN, bu durum bağırsak 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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler, artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir.

Preterm, prematüre fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, KLAVUPEN'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

KLAVUPEN'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 mebranlarda 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

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlar) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda KLAVUPEN teratojenik etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KLAVUPEN'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Buna karşın, araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örneğin; alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

En çok bildirilen advers ilaç reaksiyonları ishal, bulantı ve kusmadır.

KLAVUPEN ile yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen ve MedDRA sistem organ sınıfına göre ayrılan advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmektedir.

İstenmeyen etkilerin meydana gelme sıklıklarına göre sınıflandırılması için aşağıdaki terminolojiler kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni.

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları¹⁰

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Aseptik menenjit, geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar². Aseptik menenjit

Kalp hastalıkları

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı³, kusma.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit⁴

Siyah tüylü dil (Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması.)

Dişte renk değişikliği¹¹

İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES)

Akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: AST ve/veya ALT değerlerinde yükselme⁵

Bilinmiyor: Hepatit⁶ ve kolestatik sarılık⁶.

Deri ve derialtı doku hastalıkları⁷

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit, akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Lineer Ig A hastalığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri⁸ Kristalüri (akut böbrek hasarı dahil)

¹ bkz. Bölüm 4.4

² bkz. Bölüm 4.4

³ Bulantı çoğu kez daha yüksek oral dozlarla ilişkilendirilir. Gastrointestinal reaksiyonlar belirginse, bunlar amoksisilin/klavulanik asit yemekle birlikte alınarak azaltılabilir.

⁴ Psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4).

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 4.4

¹⁰ bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4

¹¹ Çocuklarda çok nadir olarak yüzeysel dişte renk değişikliği bildirilmiştir. İyi oral hijyen genellikle fırçalama ile uzaklaştırılabildiğinden dişte renk bozulmasını önlemeye yardımcı olabilir.

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 belirtileri ve bulguları:

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir. Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4.).

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Amoksisilinin çoğunlukla yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra, mesane kateterlerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4.).

Entoksikasyon tedavisi:

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

KLAVUPEN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması:

Amoksisilin, bakteriyel hücre çeperinin integral yapısal bir bileşeni olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentetik yolağında 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 hücre çeperinin zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölüm izler.

Amoksisilin, dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına amoksisilinin aktivitesinin spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

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

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:

Minimum inhibisyon konsantrasyonu üzerindeki zamanın (T>MIK) amoksisilin etkililiğinin majör belirleyici faktörü olduğu düşünülmektedir.

Direnç mekanizmaları

Amoksisilin/klavulanik aside direnç için başlıca iki mekanizma şunlardır:

- Kendileri klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta laktamazlar tarafından inaktivasyon (B, C, D sınıfları dahil).
- Penisilin bağlayıcı proteinlerin değişmesi (antibakteriyel ajanın hedefine yönelik afinitesini azaltır).

Bakterinin impermeabilitesi veya atım pompası mekanizmaları özellikle gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence yol açabilir veya neden olabilir.

Kesim noktaları

Amoksisilin/klavulanik asit için MIK kesim noktaları, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) kesim noktalarıdır.

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (mcg/ml)	
	Duyarlı	Dirençli
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 2_1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1_1$	$> 1_1$
<i>Stafilokok türleri</i>	$\leq 0,125_{2,3,4}$	$> 0,125_{2,3,4}$
<i>Enterokoklar</i>	$\leq 4_{1,0}$	$> 8_{1,0}$
<i>Streptococcus A, B, C, G^{2,8}</i>	$\leq 0,25^2$	$> 0,25^2$
<i>Streptococcus pneumoniae^9</i>	$\leq 0,5_{1,5}$	$> 1_{1,5}$
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 8_{1,6}$	$> 8^6$
<i>Enterobacterales (komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında)</i>	$\leq 32_{1,6}$	$> 32_6$
Gram-negatif anaeroblar	$\leq 4_1$	$> 8_1$
Gram-pozitif anaeroblar (<i>Clostridioides difficile</i> hariç)	$\leq 4_1$	$> 8^1$
Türle ilişkisi olmayan kesim noktaları	$\leq 2_1$	$> 8_1$

¹ Amoksisilin konsantrasyonları için bildirilen değerler. Duyarlılık testi amaçları doğrultusunda, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l' de sabitlenir.

² Tablodaki kırılma noktası değerlerinde benzilpenisilin kırılma noktaları temel alınmıştır.

³ Stafilokokların çoğu penisilinaz üretirler ve bu durum da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsiline karşı dirençli kılar. Stafilokok testi benzilpenisiline ve sefoksitine karşı duyarlıysa, bunlar yukarıdaki ajanlara karşı duyarlı olarak bildirilebilirler. Bununla birlikte, oral formüllerin, özellikle de fenoksimetilpenisilin etkinliği belirsizdir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefotoksine duyarlı olarak test edilen izolatlar β -laktamaz inhibitör kombinasyonları olan izoksazolilpenisilinlere (oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukoksasilin), nafsilinlere ve birçok sefalosforine karşı duyarlıdır. Seftarolin ve seftobiprol hariç olmak üzere, sefoksitine dirençli izolatlar tüm betalaktam ajanlara dirençlidir.

⁴ Ampisiline duyarlı *S. saprophyticus* mecA-negatiftir ve ampisiline, amoksisiline ve piperasiline duyarlıdır (beta-laktamaz inhibitörü ile birlikte veya birlikte olmaksızın).

⁵ Beta-laktam direnç mekanizmalarını dışlamak için oksasilin 1 ünite disk tarama testi uygulanır. Tarama negatif olduğunda (inhibisyon bölgesi ≥ 20 mm) klinik kırılma noktaları bulunan tüm beta-laktam ajanlar başka test olmadan duyarlı olarak bildirilebilir.

⁶ Yabani-tip Enterobakteraller aminopenisilinlere karşı duyarlı olarak sınıflandırılmıştır. Bazı ülkeler *E.coli* ve *P.mirabilis* yabani-tip izolatlarını "Duyarlı artmış maruziyet" olarak sınıflandırmayı tercih etmektedir. Bu durumda, MİK kırılma noktası $S \leq 0,5$ mg/L ve karşılık gelen bölge çapı kırılma noktası $S \geq 50$ mm kullanılır.

Direnç prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgi istenir. 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

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)^E

Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ve diğer beta hemolitik streptokoklar

Streptococcus viridans grubu

Staphylococcus saprophyticus (metisiline duyarlı)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis *Pasteurella multocida*
Neisseria gonorrhoeae

Anaerobik mikroorganizmalar

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella türleri
Bacteroides türleri

Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus faecium §

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Doğası gereği dirençli mikroorganizmalar

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter türleri
Citrobacter fundii
Enterobacter türleri
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia türleri
Pseudomonas türleri
Serratia türleri
Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık

£ Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir.

¹ Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asitin bu formuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

² Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suslar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler:

Emilim:

KLAVUPEN'in her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiyeye olurlar. İki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. Oral uygulamanın ardından amoksisilin ve klavulanik asidin biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir. Her iki bileşenin plazma profilleri benzerdir ve her bir durumda doruk plazma konsantrasyonuna (Tmaks) yaklaşık 1 saatte ulaşırlar.

Sağlıklı gönüllülerde aç karnına amoksisilin/klavulanik asit 875/125 mg tabletin günde iki kere uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmiştir.

Ortalama (\pm SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etken madde(ler)	Doz	Cmaks	Tmaks*	EAA (0-24 sa)	T1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(sa)	(μ g.sa/mL)	(sa)
Amoksisilin					
AMK/KA 875mg/125mg	875	11,64 \pm 2,78	1,5 (1-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulanik asit					
AMK/KA 875mg/125mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1-2)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit *Medyan (ortalama)					

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 yaklaşık %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanmaktadır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde yaklaşık 0,3-0,4 L/kg ve klavulanik asit için yaklaşık 0,2 L/kg'dır.

İntravenöz uygulama sonrası safra kesesinde, abdominal dokularda, deride, yağda ve kas dokularında, sinoviyal, 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 plasental 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 büyük oranda metabolize olur, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

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

Eş zamanlı 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 asidin toplam serum klirensi de azalır. İlaç klirensindeki azalma amoksisilin için, amoksisilin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılmasından dolayı, klavulanik asitten daha belirgindir.

Bu nedenle böbrek yetmezliğinde dozlar amoksisilin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeyinin sürdürülmesini sağlamalıdır. (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz dikkatli bir şekilde belirlenmeli ve düzenli aralıklarla karaciğer işlevleri takip edilmelidir.

Yaş:

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Preterm yenidoğanlar dahil) yaşının ilk haftasındaki çok küçük çocuklarda uygulama zaman aralığı, renal eliminasyon yolunun olgunlaşmamış olması nedeniyle, 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 uygulamasından sonra, amoksisilin ve klavulanik asidin farmakokinetikleri üzerinde cinsiyetin belirgin bir etkisi görülmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve üreme toksisitesine 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 asit ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metil selüloz

Ksantan Gum

Sodyum sakkarin

Karamel aroması

Muz aroması

Kolloidal silikon dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2-8 °C) saklanmalı ve 7 gün içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı pilver proof kapaklı renkli cam şişede, sulandırıldığında 100 ml süspansiyon veren kuru toz + 5 ml'lik ölçü kaşığı

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

KLAVUPEN süspansiyonun hazırlanması:

KLAVUPEN toz halindedir, bu yüzden ilk önce sulandırmak gerekir.

KLAVUPEN'i sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. KLAVUPEN Pediatrik Oral Süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına 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 (1/2) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve şişeyi yeniden çalkalayınız.
4. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanarak hastaya veriniz.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız. Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Toprak İlaç ve Kimyevi Mad. San. Ve Tic. A.Ş.
Hobyar Mah. Ankara Cad. Hoşagaşı İşhanı
No: 31/516 Fatih/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

178/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

21.05.1996

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.././....