KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMOKLAVİN ES 600 mg/42.9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml'de:

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat olarak)..... 600 mg

Klavulanik asit (Potasyum klavulanat olarak)..... 42.9 mg

Yardımcı maddeler:

Her 5 ml'de:

Kırılmış Sodyum Sakkarin..... 11.50 mg

Mikrokristalin Selüloz ve Kroskarmeloz Sodyum..... 150.00 mg

(% 85 Mikrokristalin Selüloz, % 15 Kroskarmeloz Sodyum)

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 görünüşlü 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 dahil); örneğin: *Streptococcus pneumoniae* (penisilin MİK $\leq$ 4 µg/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 pediyatrik hastalar veya yetişkinler üzerinde herhangi bir deneyim yoktur. 3 aylıktan küçük çocuklarda AMOKLAVİN ES ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Vücut Ağırlığı (kg)	**90/6.4 mg/kg/gün dozajını sağlayan AMOKLAVİN ES miktarı**
8	Günde iki kez 3.0 ml
12	Günde iki kez 4.5 ml
16	Günde iki kez 6.0 ml
20	Günde iki kez 7.5 ml
24	Günde iki kez 9.0 ml
28	Günde iki kez 10.5 ml
32	Günde iki kez 12.0 ml
36	Günde iki kez 13.5 ml

AMOKLAVİN ES 600 mg/42.9 mg oral süspansiyon diğer amoksisilin-klavulanat süspansiyonlarıyla aynı miktarda klavulanik asit (potasyum tuzu olarak) içermez.

AMOKLAVİN ES 600 mg/42.9 mg oral süspansiyon, her 5 ml'de 42.9 mg klavulanik asit içerirken, AMOKLAVİN-BID 200/28 mg oral süspansiyon her 5 ml'de 28.5 mg klavulanik asit, AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon ise her 5 ml'de 57 mg klavulanik asit içerir. Bu nedenle, AMOKLAVİN-BID 200/28 mg oral süspansiyon ve AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon, AMOKLAVİN ES 600 mg/42.9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz yerine kullanılmamalıdır çünkü bu ürünler birbirlerinin yerine kullanılamaz.

Uygulama şekli:

Gastrointestinal intoleransı en aza indirmek için AMOKLAVİN ES yemeğe başlamadan hemen önce 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.

Geriyatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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 alerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesinin varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır. Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık (anafilaktik) reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi 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 dahil olmak üzere oksijen, intravenöz steroidler ve hava yolu kontrolü gerekebilir.

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

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.

Psödomembranöz kolit, amoksisilin/potasyum klavulanat dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlar ile bildirilmiş olup, şiddeti hafif ila yaşamı tehdit edici düzeyde değişiklik göstermiştir.

Bu nedenle, antibakteriyel ajanların uygulanmasından sonra diyare görülen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir.

Genel olarak AMOKLAVİN ES iyi tolere edilir ve antibiyotiklerden penisilin grubunun düşük toksisite özelliğine sahiptir. 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.

AMOKLAVİN ES karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtisi gösteren hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

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 *(bkz. bölüm 4.9)*.

AMOKLAVİN ES, her 5 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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.

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.

Oral antikoagülanlar
Literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve amoksisilin tedavisi verilen bazı hastaların INR değerinde seyrek olarak yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, AMOKLAVİN ES kullanımı veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle izlenmelidir.

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

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 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
Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, AMOKLAVİN ES'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

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

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, AMOKLAVİN ES'nin profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. 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. 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 sıçanlara insanlarda uygulanan dozun 10 katı dozda) üzerinde yapılan reprodüktif çalışmalarda, AMOKLAVİN ES teratojenik etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
AMOKLAVİN ES'in 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
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	≥ 1/10
Yaygın	≥ 1/100 ila < 1/10
Yaygın olmayan	≥ 1/1000 ila < 1/100
Seyrek	≥ 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 dahil) ve trombositopeni.
Çok seyrek:	Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (*bkz. bölüm 4.4*).
Bilinmiyor:	Geri dönüşümlü trombositopenik purpura ve eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:	Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vasküliti.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Baş ağrısı ve baş dönmesi
Seyrek:	Ajitasyon, anksiyete, davranış değişiklikleri, zihin bulanıklığı, konfüzyon, sersemlik, insomnia

Çok seyrek: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülziyonlar. Konvülziyonlar renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek doz alanlarda görülebilir.

Gastrointenstinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Eğer gastrointestinal reaksiyonlar görülürse, AMOKLAVİN ES yemek başlangıcında alınarak bunlar azaltılabilir.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü

Çok seyrek: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil). Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması.

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

Hepato-bilier bozukluklar

Yaygın olmayan: Beta laktam sınıfı antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış görülmüştür; ancak bu bulguların önemi bilinmemektedir.

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık. 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 hastalıkları

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP).

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Hematüri

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, kristalüri *(bkz. bölüm 4.9).*

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir. Gastrointestinal semptomlar semptomatik olarak ve su ile elektrolit dengesine dikkat edilerek tedavi edilebilir.

Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür. *(bkz. bölüm 4.4).*

AMOKLAVİN ES dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Zehir kontrol merkezinde yapılan 51 pediyatrik hastanın katıldığı prospektif bir çalışma amoksisilinin 250 mg/kg'dan daha düşük aşırı dozlarının anlamlı klinik belirtilerle ilişkili olmadığını ve midenin yıkanmasını gerektirmediğini göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması
Amoksisilin, geniş spektrumlu yarısentetik, Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel aktiviteye sahip bir antibiyotiktir. Ancak, amoksisilin beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına kullanıldığında etki spektrumu beta-laktamaz üreten organizmaları kapsamaz.

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktam olup, penisilin ve sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş yelpazedeki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etme yeteneğine sahiptir. Özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkililiği daha düşüktür.

Klavulanik asitin AMOKLAVİN formülasyonlarındaki varlığı, amoksisilini beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve amoksisilinin etki spektrumunu amoksisilin, penisilin va sefalosporinlere normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir. Böylece AMOKLAVİN geniş spektrumlu bir antibiyotik ve beta-laktamaz inhibitörünün özelliklerine sahip olur.

Farmakodinamik etkiler:
Organizmalar, amoksisilin/klavulanata karşı *in vitro* duyarlılıklarına göre aşağıda kategorize edilmektedir.
Klinik çalışmalarda amoksisilin-klavulanatın klinik etkililiği kanıtlanmışsa, bu durum bir yıldız işareti (*) ile gösterilmektedir.

Beta-laktamaz üretmeyen organizmalar (†) işareti ile tanımlanmıştır. Bir izolatın amoksisiline karşı duyarlı olması durumunda, amoksisilin/klavulanata karşı da duyarlı olduğu düşünülebilir.

Genellikle duyarlı türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
Bacillius anthracis
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
Streptococcus pneumoniae†[1]*

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)*[1]
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[2]
Haemophilus parainfluenzae
Helicobacter pylori
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria gonorrhoeae
Pasteurella multocida
Vibrio cholera

Diğer
Borrelia burgdorferi
Leptospira ictterohaemorrhagiae
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
Prevotella türleri

Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

AMOKLAVİN'in her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen ayrışırlar. İki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. Amoksisilin/klavulanik asit absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir. 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 AMOKLAVİN ES için farmakokinetik parametreler yer almaktadır.

Formülasyon	**C_{maks} (µg/mL)**	**T_{maks}* (saat)**	**EAA (µg.sa/L)**	**$T_{1/2}$ (saat)**
12 saatte bir	**Amoksisilin**			
45 mg/kg AMK	15.7 ±7.7	2.0 (1.0 - 4.0)	59.8 ±20.0	1.4 ±0.35
ve	**Klavulanik asit**			
3.2 mg/kg KA olarak uygulanan AMOKLAVİN ES	1.7 ±0.9	1.1 (1.0 - 4.0)	4.0 ±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 verilişi 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 saptanabilmektedtr *(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. 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 güvenlilik 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.
AMOKLAVİN ES ya da bileşenleriyle karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Kırılmış sodyum sakkarin
Mikrokristalin selüloz ve Kroskarmeloz sodyum (Avicel CL 611)
Silikon dioksit syloid
Süksinik asit
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
Ksantan gum
Vanilya aroması
Meyve 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'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız. Kullanıma hazırlanan süspansiyon buzdolabında (2-8°C) saklayınız ve 10 gün içinde kullanınız. Süspansiyonu dondurmayınız.

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.

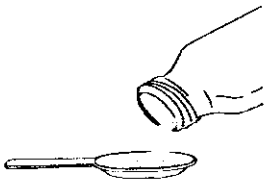
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği""ne uygun olarak imha edilmelidir.

<u>AMOKLAVİN ES süspansiyonun hazırlanması:</u>
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 600 mg/42.9 mg oral süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerinde 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 sulandırılışta 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. Süspansiyon 5 ml'lik ölçü kaşığı ile uygulanabilir.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

AMOKLAVİN ES 600 mg/42.9 mg oral süspansiyon'un 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