

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMOKLAVİN 1,2 g I.V. Enjeksiyonluk/İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakon;

Etkin madde:

Amoksisilin sodyum.....1060,208 mg (1000 mg Amoksisiline eşdeğer)

Potasyum klavulanat.....238,253 mg (200 mg Klavulanik aside eşdeğer)

Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde ml başına 50 mg amoksisiline eşdeğer 53,01 mg amoksisilin sodyum ve 10 mg klavulanik asid'e eşdeğer 11,913 mg potasyum klavulanat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl toz içeren flakon

Hemen hemen beyaz-krem renkte kristal toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

AMOKLAVİN (beta-laktam antibiyotik penisilin ve beta-laktamaz inhibitörü), genel pratikte ve hastanede sıklıkla görülen bakteriyel patojenlere karşı belirgin derecede geniş aktivite spektrumuna sahip bir antibakteriyel ajandır. Klavulanatın beta-laktamazı inhibe edici etkisi amoksisilinin etki spektrumunu diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençli organizmaları da içine alacak şekilde genişletir.

AMOKLAVİN, aşağıdaki sistemlerde AMOKLAVİN'e duyarlı organizmaların neden olduğu bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (KBB dahil): Örn. Rekürren tonsillit, sinüzit, otitis media.
- Alt solunum yolu enfeksiyonları: Örn. kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar ve bronkopnömoni.
- Genito-üriner sistem enfeksiyonları: Örn. Sistit, üretrit, piyelonefrit ve kadın genital enfeksiyonları, gonore.
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları: Örn. Osteomyelit
- Dental enfeksiyonlar: Dentoalveolar abseler

- Diğerleri: Sepsise bağlı düşük, lohusalık humması, intra-abdominal sepsis

AMOKLAVİN ayrıca, gastrointestinal, pelvik, baş ve boyun, kardiyak, renal, eklem replasmanı ve safra yolları cerrahisi gibi büyük ameliyatlar ile ilişkili enfeksiyonların profilaksisinde endikedir.

Duyarlı organizmaların listesi Farmakolojik Özellikleri/Mikrobiyoloji bölümünde verilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

AMOKLAVİN'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:

Endike olduğu enfeksiyonların tedavisinde, 8 saatte bir 1,2 g AMOKLAVİN verilir. Gerektiğinde bu doz 6 saatte bir 1,2 g AMOKLAVİN olarak tatbik edilir.

Cerrahi profilaksisinde:

1 saatten kısa süren cerrahi müdahaleler için anestezi indüksiyonu sırasında 1,2g AMOKLAVİN verilmesi önerilmektedir. 1 saatten uzun süreli cerrahi müdahalelerde tedavinin 24 saatte 4 doza kadar sürdürülmesi gerekebilir. Eğer ciddi bir enfeksiyon riski mevcutsa (örn. kolorektal ameliyatlar) tedavi birkaç gün sürdürülmelidir. Operasyondan sonra enfeksiyon belirtileri ile karşılaşıldığında, intravenöz veya oral dozla tedavi sürdürülür.

Uygulama şekli:

AMOKLAVİN intravenöz kullanım içindir. AMOKLAVİN intramusküler uygulama için uygun değildir.

AMOKLAVİN, ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülür ve bunu takiben 3-4 dakika süreyle doğrudan damara veya serum setinin lastik tüpüne enjekte edilir veya 30 ila 40 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır. AMOKLAVİN'in geçimli olduğu intravenöz infüzyon çözeltileri ve bu çözeltilerdeki stabilite süreleri Bölüm 6.6'da verilmiştir.

3 aydan küçük bebeklerde AMOKLAVİN yalnızca infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

AMOKLAVİN tedavisi intravenöz formülasyonla başlatılıp uygun görüldüğü durumlarda uygun oral formuyla sonlandırılabilir.

Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tedavi, yeniden bir tetkik yapılmadan 14 günden fazla sürdürülmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan yüksek hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Erişkinler ve 40 kg'ın üzerindeki çocuklarda:

Kreatinin klerensi: 10-30 ml/dk	Tedaviye 1,2g AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 12 saatte bir 600 mg AMOKLAVİN uygulanarak devam edilir
Kreatinin klerensi < 10 ml/dk	Tedaviye 1,2g AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 24 saatte bir 600 mg AMOKLAVİN uygulanarak devam edilir
Hemodiyaliz hastaları	Tedaviye 1,2g AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 24 saatte bir 600 mg uygulanarak devam edilir. Diyaliz hem amoksisilin hem klavulanik asit serum konsantrasyonlarını düşürdüğünden diyaliz uygulamasından sonra ek olarak 600 mg AMOKLAVİN uygulanmalıdır

40 kg'ın altındaki çocuklarda:

Kreatinin klerensi: 10-30 ml/dk	Her 12 saatte bir 30mg/kg
Kreatinin klerensi < 10 ml/dk	Her 24 saatte bir 30mg/kg
Hemodiyaliz hastaları	Her 24 saatte bir 30mg/kg. Diyaliz hem amoksisilin hem klavulanik asit serum konsantrasyonlarını düşürdüğünden diyaliz uygulamasından sonra ek olarak 15mg/kg AMOKLAVİN uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve hepatik fonksiyonlar belirli aralıklar ile izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

40 kg'ın üzerindeki çocuklarda erişkinler için belirtilen dozlar uygulanır.

40 kg'ın altındaki çocuklarda:

- 3 ay ve üzeri çocuklarda tavsiye edilen doz 8 saatte bir 30mg/kg*'dır. Çok ağır enfeksiyonlarda 6 saatte bir 30mg/kg* uygulanır.
- 3 ay veya 4 kg'ın altındaki çocuklarda tavsiye edilen doz 12 saatte bir 30mg/kg*'dır. Perinatal bebeklerde bu doz daha sonra 8 saatte bir 30mg/kg* olarak artırılır.

*: 30 mg AMOKLAVİN, 25 mg amoksisilin ve 5 mg klavulanik asit içerir.

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, penisilinlere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,

- Geçmişinde diğer beta-laktam antibiyotiklerine (örn. sefalosporin, karbapenem, monobaktam) karşı ani ve şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. anafilaksi) göstermiş olan hastalarda,
- Geçmişinde amoksisilin/klavulanik asit veya penisilin tedavisine bağlı sarılık/hepatik yetmezlik hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AMOKLAVİN ile tedavi başlanılmadan önce geçmişte penisilin, sefalosporin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerine karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi ve bazen ölümcül 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 bir tedavi başlatılmalıdır.

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 kullanımından 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.

Amoksisiline duyarlı organizmanın/organizmaların enfeksiyona neden olduğu bilindiği durumlarda, ulusal kılavuzlar doğrultusunda amoksisilin/ klavulanik asid'in amoksisilin ile değiştirilmesi düşünülmelidir.

Şüpheli patojenlerin, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta-laktamazlar tarafından aracılık edilmeyen beta-laktam antibiyotiklerine karşı dirençli olma riski bulunduğu durumlarda AMOKLAVİN kullanımı uygun değildir. T>MIC için spesifik bir bilgi bulunmadığından ve oral formları için karşılaştırılabilir veriler sınırlı olduğundan, AMOKLAVİN'in (ilave amoksisilin olmaksızın) penisiline dirençli *S.pneumoniae* tedavisinde kullanımı uygun değildir.

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan veya yüksek doz ilaç kullanan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

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

AMOKLAVİN ile tedavi sırasında allopurinol ile eş zamanlı kullanım alerjik cilt reaksiyonlarının görülmesini arttırabilir.

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

Tedavi başlangıcında püstüler ile birlikte, ateşli, yaygın eritem görülmesi akut generalize ekzantematöz püstülozis'in (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların ortaya çıkması AMOKLAVİN'in kesilmesini gerektirir ve sonraki amoksisilin uygulamaları kontrendikedir.

AMOKLAVİN hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Hepatik olaylar daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun tedavi süresiyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda, belirti ve semptomlar tedavi sırasında veya tedaviden kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Ancak semptomlar bazı durumlarda tedavinin kesilmesinden birkaç hafta sonra sonraya kadar belli olmaz. Bu semptomlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve çok nadir durumlarda ölüm vakaları raporlanmıştır. Bunlar neredeyse her zaman altta yatan ciddi hastalıkların olduğu veya potansiyel hepatik etkisi olduğu bilinen ilaçların eş zamanlı kullanıldığı durumlarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel etkin maddelerde antibiyotikle bağlantılı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edecek kadar ağrıya kadar değişebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, herhangi bir antibiyotik uygulaması sırasında ya da sonrasında ishal gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Antibiyotikle bağlantılı kolit oluştuğunda amoksisilin/klavulanik asit derhal kesilmeli, bir hekime danışılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda antiperistaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavilerde böbrek, karaciğer ve hematopoetik fonksiyonlar dahil organ sistem fonksiyonlarının periyodik olarak kontrolü önerilir.

Amoksisilin/klavulanik asit uygulanan bazı hastalarda protrombin zamanında uzama seyrek olarak bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gerekir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz, böbrek yetmezliğinin derecesine göre 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 açık olup olmadığı 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.

AMOKLAVİN'deki klavulanik asit, IgG ile albüminin non-spesifik biçimde alyuvar zarına bağlanmasına neden olarak, Coombs testinde yanlış pozitif bir sonuca yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit ile tedavi edilen hastalarda Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia *Aspergillus* EIA (enzim-immunoassay) testinin kullanılmasıyla, hastalarda *Aspergillus* infeksiyonu bulunmaksızın, pozitif test sonuçları rapor edilmiştir. Non-*Aspergillus* polisakkaridler ve polifuranozlar ile Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia *Aspergillus* EIA testleri arasında çapraz reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bundan dolayı amoksisilin/klavulanik asit alan hastalarda pozitif test sonuçları dikkatlice yorumlanmalı ve diğer teşhis yöntemleri ile doğrulanmalıdır.

AMOKLAVİN her bir flakonunda 62,9 mg (2,7 mmol) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

AMOKLAVİN her bir flakonunda 39,3 mg (1 mmol) potasyum içermektedir. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antikoagülanlar

Uygulamada, oral antikoagülanlar ile penisilin antibiyotikler, herhangi bir etkileşim bildirimini olmaksızın yaygın şekilde kullanılmaktadır. Buna karşılık literatürde, asenokumarol ya da varfarin almakta olan ve bir kür amoksisilin reçetelenmiş hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oranda artış vakaları vardır. Birlikte uygulanmaları zorunlu olduğunda protrombin zamanı ya da uluslararası normalleştirilmiş oran dikkatle izlenerek amoksisilin eklenmeli ya da kesilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlama yapılması da gerekebilir (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 kullanım önerilmemektedir Probenesid amoksisilin renel tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin birlikte kullanımı amoksisilin kan seviyelerinde artmaya ve uzamaya neden olabilir, klavulanatı ise etkilemez.

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil kullanan hastalarda, amoksisilin ve klavulanik asit başlandıktan sonra aktif metabolit olan mikofenolik asidin (MFA) doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık % 50

azalma bildirilmiştir. Doz öncesi seviyesinde değişiklik, toplam MFA maruziyetindeki değişiklikleri doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Bu nedenle, greft fonksiyon bozukluğunun klinik bulgusu olmadığında, mikofenolat mofetilin dozunda değişiklik yapılması normalde gerekli değildir. Fakat kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa süre sonra yakından klinik izlem yapılmalıdır.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi esnasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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). Gebelik döneminde amoksisilin/klavulanik asit kullanımı ile ilgili sınırlı veriler insanlarda konjenital malformasyon riskini arttırdığına işaret etmemektedir. Preterm, fetal membran yırtılması olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, amoksisilin/klavulanik asidin profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

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

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

Laktasyon dönemi

AMOKLAVİN'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 önünde bulundurulmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AMOKLAVİN'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 bilgilendirilmelidirler (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

En yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar diyare, bulantı ve kusmadır.

Bu advers reaksiyonlar, amoksisilin/klavulanik asit ile yapılan klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası verilerden elde edilip, aşağıda listelenen MedDRA sistem organ sınıfı kullanılarak sıralanmıştır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığını sınıflandırmak için aşağıdaki terminoloji kullanılmıştır:

Çok yaygın	: $\geq 1/10$
Yaygın	: $\geq 1/100$ ve $\leq 1/10$
Yaygın olmayan	: ≥ 1000 ve $\leq 1/100$
Seyrek	: $\geq 1/10.000$ ve $\leq 1/1000$
Çok seyrek	: $\leq 1/10.000$
Bilinmiyor	(eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın:	Mukokutanöz kandidiyazis
Bilinmiyor:	Duyarlı olmayan organizmaların üremesi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek:	Geri dönebilen lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni
Bilinmiyor:	Geri dönebilen agranülositoz ve hemolitik anemi, kanama ve protrombin zamanında uzama (bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4):

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

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan:	Baş dönmesi, baş ağrısı
-----------------	-------------------------

Bilinmiyor: Konvülziyonlar (bkz. Bölüm 4.4), aseptik menenjit

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Vasküler hastalıklar:

Seyrek: Tromboflebit (enjeksiyon yerinde)

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, sindirim güçlüğü

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomebranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4)), ilaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES), akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan: Beta-laktam antibiyotikler ile tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış görülür; fakat bunun önemi bilinmemektedir.

Bilinmiyor: Hepatit ve kolestatik sarılık rapor edilmiştir, bunlar diğer penisilin ve sefalosporinler ile de bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ciltte döküntü, pruritus, ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, büllöz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP) (bkz. Bölüm 4.4). Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Lineer Ig A hastalığı

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (akut böbrek hasarı dahil) (bkz. Bölüm 4.9).

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

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ve elektrolit dengesinin bozulması görülebilir. Amoksisilin ile bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan kristalüri görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda veya yüksek doz ilaç kullanan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Çoğunlukla yüksek doz amoksisilinin intravenöz yoldan uygulanmasından sonra, mesane kateterinde çökme olduğu bildirilmiştir. Kateterin açık olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

AMOKLAVİN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Penisilin – beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu

ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması

Amoksisilin, bakteri hücre duvarının önemli bir yapısal parçası olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentez yolağında yer alan bir veya birden çok enzimi (penisilin bağlayan protein PBP'ler) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotiği). Peptidoglikan sentez inhibisyonu genellikle hücre lizisi ve ölümle sonuçlanan hücre duvarının zayıflamasına neden olur.

Amoksisilin dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına kullanıldığında etki spektrumu beta-laktamaz üreten organizmaları içermez.

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktamdır. Bazı beta-laktamaz enzimlerini etkisiz hale getirerek amoksisilinin inaktive olmasını engeller. Klavulanik asit tek başına klinik olarak anlamlı antibakteriyel etkinliğe sahip değildir.

Direnç mekanizması

Amoksisilin/klavulanik aside direnç iki ana mekanizma ile gerçekleşir:

- B, C ve D sınıfı dahil klavulanik asit ile inhibe edilemeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon
- Antibiyotığın hedefine olan affinitesinin azalmasına neden olan PBP değişimi

Bakterinin geçirmezliği ya da efluks pompa mekanizması özellikle gram-negatif bakterilerde, bakteriyel dirence neden olabilir veya direnci artırabilir.

Sınır değerleri

EUCAST'ın (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi) amoksisilin/klavulanik asit için minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) sınır değerleri

Organizma	Duyarlılık sınır değerleri (mikrogram/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
Koagülaz-negatif stafilokok ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negatif anaeroblar ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitif anaeroblar ¹	≤ 4	8	> 8
Türle ilgisi olmayan ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Raporlanan değerler amoksisilin konsantrasyonlarıdır. Duyarlılık testi için klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l'ye sabitlenmiştir.

² Raporlanan değerler oksasilin konsantrasyonlarıdır.

³ Tablodaki sınır değerlerinde ampisilinin sınır değerleri baz alınmıştır.

⁴ Direnç sınır değerinin 8 mg/l'den büyük olması direnç mekanizmalarına sahip tüm izolatların dirençli olmasını sağlar.

⁵ Tablodaki sınır değerlerinde benzilpenisilin sınır değerleri baz alınmıştır.

Direnç prevalansı coğrafik olarak ve seçilen türler için zamana göre değişiklik gösterebilir ve özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde direnç ile ilgili yerel bilgi istenir. Gerektiğinde, lokal direnç prevalansının antibiyotiğin bazı tip enfeksiyonlarda kullanımının şüpheli olduğu durumlarda uzman tavsiyesi araştırılmalıdır.

Yaygın olarak duyarlı türler

Gram-pozitif aeroblar

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)£

Koagülaz-negatif stafilokok (metisiline duyarlı)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ve diğer beta-hemolitik streptokoklar

Viridans grubu streptokok

Gram-negatif aeroblar

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga spp.

Eik enella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae§

Pasteurella multocida

Anaerobik mikroorganizmalar

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Kazanılmış direncin problem oluşturabileceği türler

Gram-pozitif aeroblar

Enterococcus faecium §

Gram-negatif aeroblar

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Doğal olarak dirençli organizmalar

Gram-negatif aeroblar

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Kazanılmış direnç mekanizması yokluğunda doğal olarak orta derecede duyarlıdır.

£ Bütün metisiline dirençli stafilokoklar amoksisilin/klavulanik aside karşı dirençlidir.

§ Amoksisiline dirençli, beta-laktamazlar tarafından aracılı olmayan bütün suşlar amoksisilin/klavulanik aside karşı dirençlidir.

¹ Amoksisilin/klavulanik asidin bu formunun penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* tedavisinde kullanımını uygun olmayabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

² AB'deki bazı ülkelerde % 10'dan fazla sıklıkta duyarlılığı azalmış olan suşlar bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Amoksisilin/klavulanik asitin sağlıklı gönüllülere 500 mg/100 mg veya 1000 mg/200 mg bolus intravenöz enjeksiyon yoluyla verildiği çalışmaların farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmektedir.

Ortalama farmakokinetik parametreler					
<i>Bolus intravenöz enjeksiyon</i>					
Uygulanan doz	Amoksisilin				
	Doz	Ortalama pik serum konsantrasyonu (mcg/ml)	T _½ (saat)	AUC (sa.mg/l)	İdrarda bulunan miktar (% 0-6 saat)
Amoks 500 mg / KA. 100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amoks 1000 mg / KA. 200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Klavulanik asit					
Amoks 500 mg / KA. 100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46
Amoks 1000 mg / KA. 200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
Amoks.: Amoksisilin KA.: Klavulanik asit					

Dağılım

Toplam plazma klavulanik asidinin %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır. Sanal 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 de eser miktarda klavulanik asit saptanabilmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Amoksisilinin ve klavulanik asidin plasentayı 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 metabolize olarak, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilin 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 klirens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 500mg/100mg ya da 1000mg/200mg tek doz intravenöz bolus enjeksiyon AMOKLAVİN uygulamasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin 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.

Eş zamanlı probenesid kullanılması, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asidin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asidin total serum klirensi de azalır. İlaç klirensindeki azalma, amoksisilin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilin 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

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Çok küçük çocuklarda (preterm yeni doğanlar dahil) yaşamın ilk haftasında uygulama aralığı, böbrek eliminasyon yolunun gelişmemiş 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.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Amoksisilin için zamanın minimum inhibitör konsantrasyon değerinden büyük olması (T>MIC) etkililiğin ana belirleyicisi olarak kabul edilir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı 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 asit ya da bileşenleriyle karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Flakon:

Bulunmamaktadır.

Çözücü Ampul:

Enjeksiyonluk su.

6.2 Geçimsizlikler

AMOKLAVİN bölüm 6.6'da bahsedilen ürünler haricinde diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

AMOKLAVİN, kan ürünleriyle, protein hidrolizat gibi diğer proteinli sıvılarla veya intravenöz yağ emülsiyonları ile karıştırılmamalıdır.

Aminoglikozidlerin, aminopenisilinlerden herhangi birinin varlığında aktivite kaybı riski nedeniyle, AMOKLAVİN'in aminoglikozidlerle birlikte reçetelendirildiği durumlarda antibiyotikler ayrı olarak sulandırılmalı ve ayrı olarak uygulanmalıdırlar.

AMOKLAVİN glukoz, dekstran veya bikarbonat içeren infüzyonlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru toz 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Aluminyum emniyet kapsülü ve teflon kaplı butil kauçuk tıpa ile kapatılmış renksiz Tip III cam flakon ve enjeksiyonluk su içeren 20 ml'lik renksiz, halkalı, Tip I cam ampul.

Her bir karton kutu; 1 adet flakon ve 1 adet çözücü ampul içermektedir.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Sadece tek kullanım içindir. Kullanılmayan solüsyonları atınız.

Sulandırma işlemleri aseptik koşullarda yapılmalıdır. Solüsyon kullanılmadan önce partikül içeriği ve solüsyonun rengi kontrol edilmelidir. Sadece temiz ve partikül içermeyen solüsyonlar kullanılmalıdır.

Kullanılmayan tıbbi ürünler veya atık materyaller yerel yönetmeliklere uygun bir şekilde imha edilmelidir.

İntravenöz enjeksiyon için çözeltinin hazırlanması

AMOKLAVİN ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülür. İntravenöz enjeksiyon hazırlandıktan sonra en geç 20 dakika içinde tatbik edilmelidir.

İntravenöz infüzyon için çözeltinin hazırlanması

AMOKLAVİN çoklu doz uygulama için uygun değildir.

AMOKLAVİN ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülerek bekletilmeden 100 ml’lik infüzyon solüsyonuna eklenmelidir.

İntravenöz infüzyon için değişik çözücülere ait kullanma süreleri aşağıda gösterilmiştir:

AMOKLAVİN ile geçimli infüzyon solüsyonları	Stabilite süreleri
Enjeksiyonluk Su	2 saat
% 0,9 Sodyum Klorür	2 saat
Sodyum Laktat (M/6)	1 saat
Ringer Solüsyonu	1 saat
Laktatlı Ringer Solüsyonu	1 saat
Potasyum Klorür ve Sodyum Klorür İntravenöz İnfüzyonu	1 saat

AMOKLAVİN I.V.; glukoz, dekstran ve bikarbonat içeren infüzyon çözeltilerinde daha az stabildir. Bu nedenle AMOKLAVİN I.V. bu çözeltiler içinde infüzyon şeklinde verilmemeli, 3-4 dakikanın üstünde bir sürede serum setinin lastik tüpüne enjekte edilerek intravenöz enjeksiyon şeklinde tatbik edilmelidir.

Kullanılmayan antibiyotik çözeltisi atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail:deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
195/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.10.2000
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ