

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CROXİLEX®-BID 1000 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet, 875 mg amoksisiline eşdeğer amoksisilin trihidrat ve 125 mg klavulanik asite eşdeğer potasyum klavulanat (ko-amoksiklav 875/125) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, oblong, bikonveks, bir yüzü çentikli, bir yüzünde "BID 1000" yazılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

CROXİLEX (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-laktamızı inhibe edici etkisi amoksisilinin etki spektrumunu diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençli organizmaları da içine alacak şekilde genişletir. CROXİLEX, aşağıdaki sistemlerde CROXİLEX'e duyarlı organizmaların neden olduğu bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir:

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): Öm. akut bakteriyel sinüzit (uygun tanı ile teşhis edilen), akut otitis media, tekrarlayan tonsilit.

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Öm. kronik bronşitin akut alevlenmeleri, (uygun tanı ile teşhis edilen), toplum kökenli pnömoni

Üriner Sistem Enfeksiyonları: Öm. Sistit, piyelonefrit

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Özellikle selülit, hayvan ısırıkları

Kemik ve eklem enfeksiyonları: Öm. Özellikle osteomyelit.

Dental enfeksiyonlar: Yaygın selülit ile birlikte şiddetli diş apseleri

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

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

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkında resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar[†]:

Hafif ve Orta Şiddetli Enfeksiyonlar: Günde 2 kez 625 mg tablet

Şiddetli Enfeksiyonlar: Günde 2 kez 1 g tablet

Tedaviye parenteral olarak başlanıp oral olarak devam edilebilir.

Dental enfeksiyonlarda doz (ör. Dentoalveolar abseler)

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar[†]: 5 gün günde 2 kez bir Croxilex 625 mg tablet +Croxilex 625 mg ve 1 g tabletleri 12 yaş ve altı çocuklar için uygun değildir.

Uygulama şekli:

Tabletler çiğnenmeden bütün olarak yutulmalıdır. Eğer gerekirse, yutma kolaylığı sağlaması açısından tabletler ikiye bölünebilir. İki yarı peşpeşe, beklemeden ve çiğnenmeden yutulur.

Gastrointestinal rahatsızlık potansiyelini en aza indirmek için yemek başlangıcında alınmalıdır. CROXİLEX'in absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir.

Tedavi süresi, tedavi gözden geçirilmeksizin 14 günü aşmamalıdır.

CROXİLEX'in bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisi ve major cerrahi girişimlerde enfeksiyon profilaksisi için intravenöz formu mevcuttur. CROXİLEX intravenöz için kullanma talimatına bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Yetişkinler:

CROXİLEX 1g tablet sadece glomerüler filtrasyon oranı >30 mL/dak olan hastalarda kullanılmalıdır.

Hafif yetmezlik (kreatinin klerens >30 mL/dak)	Orta şiddette yetmezlik (kreatinin klerens 10-30 mL/dak)	Şiddetli yetmezlik (kreatinin klerens<10 mL/dak)
Doz ayarlamaya gerek yoktur. (Günde 2 kez bir 625 mg tablet veya günde 2 kez bir 1 g tablet)	Günde 2 kez bir 625 mg tablet. 1g tablet verilmemelidir.	Her 24 saatte bir 625 mg tableten fazla verilmemelidir.

Hemodiyaliz:

Yetişkinler:

Her 24 saatte 1 kez 500/125 mg'a ek olarak, diyaliz esnasında 1 doz, diyaliz sonunda 1 doz şeklinde uygulanmalıdır (Amoksisilin ve Klavulanik asidin serum konsantrasyonları düştüğü için).

CROXİLEX 1g tablet sadece kreatinin klerensi 30 mL/dak'dan yüksek olan hastalarda kullanılmalıdır.

Pediyatrik:

Günlük, tek doz olarak verilen popülasyon 15/3.75 mg/kg/gün'dür. Hemodiyalizden önce 15/3.75 mg/kg'lık bir ilave doz uygulanmalıdır. Dolaşımdaki ilaç seviyesini yeniden sağlamak amacıyla hemodiyalizden sonra 15/3.75 mg/kg'lık bir doz daha verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

CROXİLEX 12 yaş altı çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonlar için süspansiyon şeklinde bulunmaktadır. CROXİLEX süspansiyonlar için kullanma talimatlarına bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

CROXİLEX, diğer beta-laktam ajanlara karşı (örn. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde amoksisilin/klavulanik asit veya penisilin tedavisine bağlı sanlık/hepatik yetmezlik hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.8)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CROXİLEX ile tedaviye başlanılmadan önce geçmişte penisilin, sefalosporin veya diğer beta-laktam ajanlarına karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır.

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) 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 atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır (bkz. Kontrendikasyonlar). İlaça bağlı enterokolit sendromu (DIES) çoğunlukla amoksisilin/klavulanik asit alan çocuklarda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). DIES, alerjik deri veya solunum semptomlarının yokluğunda, başlıca semptomu uzun süreli kusma (ilaç uygulamasından 1-4 saat sonra) olan alerjik bir reaksiyondur. Diğer semptomlar karın ağrısı, diyare, hipotansiyon veya nötrofili ile birlikte lökositozdan oluşabilir. Şoka kadar ilerleyen ciddi vakalar görülmüştür. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse CROXİLEX tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

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

CROXİLEX'in bu prezantasyonu, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli, olası patojenlerin yüksek riski söz konusu ise kullanıma uygun değildir. Bu prezantasyon 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 CROXİLEX tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin ile eşzamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını artırabilir.

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 CROXİLEX tedavisinin sonlandırılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale getirir.

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

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

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)

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar uzanabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu sebeple, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözlemlendiğinde, CROXİLEX 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 fonksiyonlarında periyodik değerlendirme tavsiye edilir.

CROXİLEX uygulanan bazı hastalarda kanama zamanında ve protrombin zamanında uzama (INR değerinde yükselme) bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gerekir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürülebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek yetmezliği olanlarda dozaj, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Kullanım Şekli ve Dozu).

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

CROXİLEX içindeki klavulanik asit varlığı, kırmızı hücre membranlarıncı IgG ve albüminin spesifik olmayan bağlanmasına neden olarak yalancı pozitif Coombs testine yol açabilir.

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

CROXİLEX'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler: Bu tıbbi ürünün bir dozunda yer alan sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) azdır; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesid ile birlikte kullanım amoksisilin kan seviyelerinde artmaya ve uzamaya neden olabilir, klavulanati ise etkilemez.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi esnasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve CROXİLEX'in birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler

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

Oral antikoagülanlar

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

Metotreksat

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

Mikofenolat mofetil

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. 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)

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi CROXİLEX, barsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle, ilave doğum kontrol yöntemi kullanılması gerekebilir.

Gebelik dönemi:

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

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği /Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CROXİLEX'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (öm. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabileceği ile ilgili bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Diğer istenmeyen etkilere (<1/10.000) ait sıklıklar pazarlama sonrası verilere göre saptanmıştır ve gerçek bir sıklıktan çok raporlama oranına dayanmaktadır.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ve $\leq 1/10$

Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ ve $\leq 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ve $\leq 1/1000$

Çok seyrek $\leq 1/10.000$

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

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. Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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 konvülsiyonlar

Kalp hastalıkları

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Diyare (yetişkinlerde)

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma, diyare (çocuklarda)

Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Gastrointestinal reaksiyonlar görülür ise, CROXİLEX yemekle birlikte bunlar azaltılabilir.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü.

Bilinmiyor: Antibiyotige bağlı kolit (psödömembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil), İlaça bağlı enterokolit sendromu (DIES), Akut pankreatit
Siyah tüylü dil (Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması)

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.

Hepatik olaylar çoğunlukla erkeklerde ve yaşlılarda rapor edilmiştir ve uzun süreli kullanım ile ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadir olarak rapor edilmiştir. Belirti ve semptomlar 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 olarak ölüm rapor edilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da aynı anda hepatik yan etki potansiyeline sahip ilaçları alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ciltte döküntü, kaşıntı ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme.

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, bülloz eksfoliyatif dermatit, akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP)1. Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Linear IgA rahatsızlığı

Eğer herhangi bir aşım duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (akut renal hasarı da içeren) (bkz. Doz Aşımı).

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları ve belirtileri

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

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

Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4). Amoksisilin ağır olarak büyük dozlarının intravenöz uygulanmasından sonra mesane kateterlerinde çöktüğü bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4)

İntoksikasyon tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel; J01CR02-beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

Etki mekanizması:

Amoksisilin bakteriyel hücre çeperinin integral yapısal bir bileşeni olan bakteriyel peptidoglikan 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 ölümü takip eder.

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

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

Farmakokinetikler / Farmakodinamik etkiler:

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

Direnç mekanizmaları:

Amoksisilin/klavulanik aside karşı direncin iki ana mekanizması şunlardır:

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

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

Kesim noktaları

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

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları ($\mu\text{g/ml}$)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Dipnotlara bakınız ^{2a,3a,3b,4}	Dipnotlara bakınız ^{2a,3a,3b,4}
<i>Enterococcus spp.</i> ⁷	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
Streptokok grup A, B, C, G ^{2b,8} (menejit dışındaki endikasyonlar)	Dipnotlara bakınız 2b	Dipnotlara bakınız 2b
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0.5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Komplike olmayan Üriner Siste Enfeksiyonlarında <i>Enterobacterler</i>	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Gram-negatif Anaeroblar	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Gram-pozitif Anaeroblar (Clostridioides difficile dışında)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Türlerle ilişkili olmayan kesim noktaları	$\leq 2^1$	$> 8^1$
<i>Viridans grubu streptokoklar</i> ⁸	Dipnotlara bakınız ^{2a,9}	Dipnotlara bakınız ^{2a,9}
<i>Pasteurella multocida</i>	1^1	1^1
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0.001^1	8^1

¹ Duyarlılık testi amacına yönelik olarak, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l'ye sabitlenmiştir.

^{2a} Tablodaki kesim noktaları değerleri benzilpenisilin kesim noktalarını temel almaktadır. Duyarlılık çıkarımı benzilpenisiline duyarlılık temelinde yapılır.

^{2b} Streptokok grup A, B, C ve G'nin penisiline duyarlılığı çıkarımında, benzilpenisiline duyarlılık temel alınmaktadır (menejit dışındaki endikasyonlarda) ama streptokok grup B için fenoksimetilpenisilin ve izoksazolpenisilin buna istisnadır.

^{3a} Stafilokokların çoğu penisilinaz üretir ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin'e dirençli kılar. Testte benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlı bulunan stafilokoklar, tüm penisilinlere duyarlı olarak bildirilebilir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı olan stafilokoklar, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, izoksazolilpenisilinlere (oksasillin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin) ve nafsiline duyarlıdır. Oral ajanlar için, enfeksiyon bölgesinde yeterli maruziyetin sağlanmasına özen gösterilmelidir. Sefoksitine dirençli olan stafilokoklar tüm penisilinlere dirençlidir.

^{3b} Koagülaz negatif stafilokokların çoğu penisilinaz üretirler ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin'e dirençli kılar. Güncel olarak hiçbir

yöntem, koagülaz negatif stafilokoklarda penisilinaz üretimini güvenilir bir şekilde saptayamamaktadır, ancak yukarıda söz edildiği üzere gibi sefoksitin ile metisiline direnç saptanabilir.

⁴ Ampisiline duyarlı *S. saprophyticus mecA*-negatiftir ve ampisilin, amoksisilin ve piperasiline duyarlıdır (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan).

⁵ Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin duyarlılığı (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan) çıkarımı ampisilin temel alınarak yapılabilir. Ampisiline direnç *E. faecalis*'te yaygın değildir (MİK ile doğrulayın), ancak *E. faecium*'da yaygındır.

⁶ Beta-laktam direnç mekanizmalarını dışlamak için oksasilin 1 µg disk tarama testi veya benzilpenisilin MİK testi kullanılmalıdır. Tarama negatif olduğunda (oksisilin inhibisyon zonu ≥ 20 mm veya benzilpenisilin MİK ≤ 0.06 mg/L), klinik kesim noktaları mevcut olan tüm beta-laktam ajanları, daha fazla test yapılmadan duyarlı olarak bildirilebilir.

⁷ Enterokoklardaki aminopenisilin kesim noktaları, intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Oral uygulama sadece üriner sistem enfeksiyonlarında geçerlidir

⁸ *Beta-laktamaz inhibitörü eklenmesi ek klinik yarar sağlamaz.*

⁹ Benzilpenisilin (MİK veya disk difüzyon), viridans grubu streptokoklarda beta-laktam direncini taramak için kullanılabilir. Tarama negatif olarak kategorize edilen izolatların, klinik kesim noktalarının listelendiği beta-laktam ajanlara duyarlı olduğu bildirilebilir. Tarama pozitif olarak

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

Genellikle duyarlı türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus faecalis Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)^f
Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae¹
Streptococcus pyogenes ve diğer beta hemolitik streptokoklar
Streptococcus viridans grubu

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaerobik mikroorganizmalar

<p><i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp</i></p>
<p><u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u></p>
<p><u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u></p> <p><i>Enterococcus faecium</i>[§] Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u></p>
<p><u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u></p> <p><i>Acinetobacter türleri</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter türleri</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia türleri</i> <i>Pseudomonas türleri</i> <i>Serratia türleri</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Diğer mikroorganizmalar</u></p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>[§] Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık. [£] Metisiline dirençli tüm stafilkoklar amoksisilin/klavulanik aside dirençlidir. ¹ Penisiline dirençli olan <i>Streptococcus pneumoniae</i>, amoksisilin/klavulanik asidin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). ² Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar; %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.</p>

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Amoksisilin/Klavulanik asitin her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiyasyon olurlar. İki bileşik de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur.

Amoksisilin/Klavulanik asitin iki bileşenin farmakokinetikleri birbirine benzer. Oral uygulamadan 1 saat sonra serum doruk seviyelerine ulaşırlar.

Amoksisilin/Klavulanik asitin dozu ikiye katlandığında ulaşılan serum seviyeleri de iki katına çıkar. Klavulanat ve amoksisilin serum proteinlerine bağlanma oranları düşüktür. Her ikisi de %70 oranında serumda serbest halde bulunur.

Amoksisilin/Klavulanik asitin absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir. Gönüllülere açıklık durumunda uygulanan Croxilex 500/125 mg tabletlerin farmakokinetikleri karşılaştırılmış (bileşenlerin aynı ayrı verilmesi ile) ve aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

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

Amoksisilin/Klavulanik asit uygulaması ile ulaşılan amoksisilin serum konsantrasyonları, eşit doz amoksisilin yalnız başına oral verilmesi ile elde edilen ile benzer bulunmuştur.

Dağılım: Toplam plazma klavulanik asitin %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde 0.3-0.4 L/kg ve klavulanik asitte 0.2 /L/kg dolayındadır.

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

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

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

Biyotransformasyon: Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisilloik 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 Croxilex 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 miktardan 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

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar 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.

Cinsiyet

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 karsinogenesite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Beher çekirdek tablet:

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silisyum dioksit

Mikrokristal selüloz

Magnezyum stearat

Film kaplama tabakası:

OPADRY Y1-7000 (Hidromelloz, titanyum dioksit, polietilen glikol)

Polietilen glikol 6000

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10, 14 ve 20 film tablet içeren Alu-Alu blister ambalajlarda.

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

Oral kullanım içindir.

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4

Maslak Office Building Kat: 7-8

34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul

Tel.: (212) 467 11 11

Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

198/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ