

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CROXİLEX®-BID 400/57 mg fort oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Her 5 ml'de:

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat olarak)\_\_\_\_\_400 mg

Klavulanik asit (Potasyum klavulanat olarak)\_\_\_\_\_57 mg

#### Yardımcı maddeler:

Her 5 ml'de:

Şeker (sukroz)\_\_\_\_\_147 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Sulandırılmadan önceki kuru toz; hemen hemen beyaz veya kremimsi beyaz renkli, topaksız, akıcı muz ve ahududu aromalı ince granüle toz.

Sulandırıldığında hemen hemen beyaz krem renkte bir süspansiyon oluşur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): örneğin tekrarlayan tonsillit, akut bakteriyel sinüzit, akut otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar pnömoni ve bronkopnömoni, toplum kökenli pnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: sistit, üretrit, piyelonefrit ve kadın genital sistem enfeksiyonları, gonore
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: özellikle selülit, hayvan ısırıkları.
- Dental enfeksiyonlar: yaygın selülit ile birlikte şiddetli dental abseler.
- Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Özellikle osteomyelit.

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

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

Amoksisiline duyarlı organizmaların CROXİLEX'e duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte, neden olduğu karma enfeksiyonlar Croxilex-BID 400/57 Fort Oral Süspansiyon ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotiğin ilave edilmesini gerektirmez.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/ uygulama sıklığı süresi:**

Tavsiye edilen genel günlük doz:

- Hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonlarda (tekrarlayan tonsilit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları) 25/3,6 mg/kg/gün kullanılır.
- Daha ciddi enfeksiyonların tedavisi için (otitis media ve sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, bronkopnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolları enfeksiyonları) 45/6,4 mg/kg/gün kullanılır.

2 yaş üzeri çocuklar:

25 / 3,6 mg/kg/gün	2 - 6 yaş (13 - 21 kg)	Günde 2 kez, 2,5 ml Croxilex-BID 400/57 mg fort oral süspansiyon.
	7 - 12 yaş (22 - 40 kg)	Günde 2 kez, 5,0 ml Croxilex-BID 400/57 mg fort oral süspansiyon.
45 / 6,4 mg/kg/gün	2 - 6 yaş (13 - 21 kg)	Günde 2 kez, 5,0 ml Croxilex-BID 400/57 mg fort oral süspansiyon.
	7-12 yaş (22 - 40 kg)	Günde 2 kez, 10,0 ml Croxilex-BID 400/57 mg fort oral süspansiyon.

2 aydan 2 yaşına kadar olan çocuklar:

2 yaşından küçük çocuklarda doz vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

Vücut ağırlığı (kg)	Hafif / Orta şiddette enfeksiyonda 12 saatte bir uygulanacak doz (mL olarak)	Şiddetli enfeksiyonda 12 saatte bir uygulanacak doz (mL olarak)
2	0,3	0,6
3	0,5	0,8
4	0,6	1,1
5	0,8	1,4
6	0,9	1,7
7	1,1	2,0
8	1,3	2,3
9	1,4	2,5
10	1,6	2,8
11	1,7	3,1
12	1,9	3,4
13	2,0	3,7
14	2,2	3,9

15	2,3	4,2
----	-----	-----

İki aylıktan küçük çocuklarda CROXİLEX-BID 400/57 mg fort oral süspansiyon kullanımı ile ilgili doz önerisinde bulunmak için yeterli deneyim yoktur.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

Günde 2 kez alınır. Tedavi süresi, endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

**Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir. Gastrointestinal intolerans potansiyelini en aza indirmek için yemek başlangıcında alınmalıdır. CROXİLEX'in absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında optimum seviyededir. Tedaviye parenteral olarak başlanıp oral olarak devam edilebilir.

**Süspansiyonun Hazırlanması:**

Sulandırılmış Süspansiyonun Son Hacmi	Dolum Ağırlığı	Sulandırmak İçin İlave Edilecek Su Hacmi
70 mL	14 g	61 mL
100 mL	20 g	86 mL
140 mL	28 g	121 mL

Croxilex-BID 400/57 Fort Oral Süspansiyonu hazırlamak için önce gerekli su miktarının yaklaşık 2/3'ü koyularak, şişe iyice çalkalanmalıdır. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendirilmelidir. Daha sonra kalan su miktarı şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurulup yeniden çalkalanmalıdır.

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

Sulandırılmamış toz 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2-8 °C) saklanmalı ve 7-10 gün içinde kullanılmalıdır.

Buzluğa koyulmamalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dak üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dak altında olan çocuklarda Croxilex-BID 400/57 Fort Oral Süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde Croxilex-BID 400/57 Fort Oral Süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Henüz doz ayarlamasına temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'den daha yüksek dozlarla ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

**Geriatrik popülasyon:**

Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

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

CROXİLEX diğer beta-laktam ajanlara karşı (örn. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. anafilaksi) olanlarda kontrendikedir. Geçmişinde CROXİLEX'e bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8)

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

CROXİLEX ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. . Aşırı duyarlılık reaksiyonları, miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.3). 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 sonlandırılmalı ve uygun alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

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.

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

Böbrek bozukluğu olan hastalarda dozaj bozukluk derecesine uygun şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

CROXİLEX sukroz içerdiğinden nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 membranlarınca IgG ve albüminin spesifik olmayan bağlanmasına neden olarak yalancı pozitif Coombs testine yol açabilir.

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin CROXİLEX 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 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 etkinliğini azaltır.

##### Oral antikoagülanlar:

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri aralarında herhangi bir etkileşim raporlanmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşın, literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen hastalarda

uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinde yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer birlikte kullanılması gerekli ise, amoksisilin kullanımının başlatılması veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

**Metotreksat:**

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

**Mikofenolat mofetil:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. 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 CROXİLEX, 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.

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).

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 süt çocukları süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz membranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

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

#### **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 (örn. 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'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  $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$

Seyrek  $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$

Çok seyrek  $< 1/10.000$

Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

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

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (bkz. Bölüm 4.4).



### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar. Konvülsiyonlar renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek doz alanlarda görülebilir. Aseptik menenjit

### **Kalp hastalıkları**

Bilinmiyor: Kounis sendromu

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

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

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü.

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil).

İlaça bağlı enterokolit sendromu (DIES)

Akut pankreatit

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

Diş rengi değişikliği

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

### **Hepato-bilier hastalıklar**

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

Bilinmiyor: 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 farkedilmeyebilir. 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 görölmüştür.

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme.

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

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: Hematüri

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

### **Süpheli 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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.).

Amoksisilinin ağırlıklı olarak büyük dozlarının intravenöz uygulanmasından sonra mesanekateterlerinde çöktüğü bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm4.4)

### **İntoksikasyon tedavisi**

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

CROXİLEX dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler:**

Farmakoterapötik grup: Beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01C R02

### 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.

### Farmakokinetik / 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 (µg/ml)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.001 <sup>1</sup>	> 2 <sup>1</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	Dipnotlara bakınız <sup>2a,3a,3b,4</sup>	Dipnotlara bakınız <sup>2a,3a,3b,4</sup>
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>7</sup>	≤ 4 <sup>1,5</sup>	> 8 <sup>1,5</sup>
Streptokok grup A, B, C, G <sup>2b,8</sup> (menejit dışındaki endikasyonlar)	Dipnotlara bakınız 2b	Dipnotlara bakınız 2b
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>8</sup>	≤ 0.5 <sup>1,6</sup>	> 1 <sup>1,6</sup>
Komplike olmayan Üriner Siste Enfeksiyonlarında Enterobacterler	≤ 32 <sup>1</sup>	> 32 <sup>1</sup>
Gram-negatif Anaeroblar	≤ 4 <sup>1</sup>	> 8 <sup>1</sup>
Gram-pozitif Anaeroblar	≤ 4 <sup>1</sup>	> 8 <sup>1</sup>

( <i>Clostridioides difficile</i> dışında)		
Türlerle ilişkili olmayan kesim noktaları	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Viridans grubu streptokoklar <sup>8</sup>	Dipnotlara bakınız <sup>2a,9</sup>	Dipnotlara bakınız <sup>2a,9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0.001 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>
<p><sup>1</sup> Duyarlılık testi amacına yönelik olarak, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l'ye sabitlenmiştir.</p> <p><sup>2a</sup> Tablodaki kesim noktaları değerleri benzilpenisilin kesim noktalarını temel almaktadır. Duyarlılık çıkarımı benzilpenisiline duyarlılık temelinde yapılır.</p> <p><sup>2b</sup> Streptokok grup A, B, C ve G'nin penisiline duyarlılığı çıkarımında, benzilpenisiline duyarlılık temel alınmaktadır (menenjit dışındaki endikasyonlarda) ama streptokok grup B için fenoksimetilpenisilin ve izoksazolpenisilin buna istisnadır.</p> <p><sup>3a</sup> 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.</p> <p><sup>3b</sup> 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.</p> <p><sup>4</sup> Ampisiline duyarlı <i>S. saprophyticus mecA</i>-negatiftir ve ampisilin, amoksisilin ve piperasiline duyarlıdır (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan).</p> <p><sup>5</sup> Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin duyarlılığı (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan) çıkarımı ampisilin temel alınarak yapılabilir. Ampisiline direnç <i>E. faecalis</i>'te yaygın değildir (MİK ile doğrulayın), ancak <i>E. faecium</i>'da yaygındır.</p> <p><sup>6</sup> Beta-laktam direnç mekanizmalarını dışlamak için oksasilin 1 µg disk tarama testi veya benzilpenisilin MİK testi kullanılmalıdır. Tarama negatif olduğunda (oksasilin inhibisyon zonu <math>\geq 20</math> mm veya benzilpenisilin MİK <math>\leq 0.06</math> mg/L), klinik kesim noktaları mevcut olan tüm beta-laktam ajanları, daha fazla test yapılmadan duyarlı olarak bildirilebilir.</p> <p><sup>7</sup> Enterokoklardaki aminopenisilin kesim noktaları, intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Oral uygulama sadece üriner sistem enfeksiyonlarında geçerlidir.</p> <p><sup>8</sup> Beta-laktamaz inhibitörü eklenmesi ek klinik yarar sağlamaz.</p> <p><sup>9</sup> 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</p>		

<u>Genellikle duyarlı türler</u>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) <sup>‡</sup> <i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i> (metisiline duyarlı) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> ve diğer beta hemolitik streptokoklar <i>Streptococcus viridans</i> grubu
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobik mikroorganizmalar</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp
<u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup> Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Acinetobacter</i> türleri <i>Citrobacter freundii</i>

*Enterobacter* türleri  
*Legionella pneumophila*  
*Morganella morganii*  
*Providencia* türleri  
*Pseudomonas* türleri  
*Serratia* türleri  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Diğer mikroorganizmalar  
*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık.

£ Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik aside dirençlidir.

<sup>1</sup> Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae*, amoksisilin/klavulanik asidin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

<sup>2</sup> Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikleri:

### Genel özellikler:

#### Emilim:

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

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

Amoksisilin/Klavulanik asit 'in 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.

Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, sağlıklı erişkinlerde aç karnına amoksisilin/klavulanik asit 875/125 mg tabletin günde iki kere uygulanması sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Ortalama (±SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan madde(ler)	etkin Doz (mg)	C <sub>maks</sub>	T <sub>maks</sub> *	EAA <sub>(0-24sa)</sub>	T 1/2
		(µg/mL)	(sa)	(µg.sa/mL)	(sa)
Amoksisilin					
AMK/KA	875	11,64	1,50	53,52	1,19

875mg/125mg		±2,78	(1,0-2,5)	±12,31	±0,21
Klavulanik asit					
AMK/KA	125	2,18	1,25	10,16	0,96
875mg/125mg		±0,99	(1,0-2,0)	±3,04	±0,12
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit					
* Ortanca					

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

#### Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitinin %25 ve toplam plazma amoksisilin %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. Amoksisilin 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 penisiloidik 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-ona 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 klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir Amoksisilin/Klavulanik asit tabletinin uygulanmasından 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.

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.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Klinik öncesi veriler, farmakoloji, genotoksisite ve üreme toksisitesi güvenliliğine yönelik çalışmalar temelinde insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Köpeklerde amoksisilin/klavulanik asitle yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, gastrik tahriş, kusma ve dilde renk bozukluğu görülmüştür.

Amoksisilin/Klavulanik asit ya da bileşenleriyle karsinogenesisite çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Şeker (sukroz)

Ksantan zankı

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)

Silikon dioksit (Syloid)

Sodyum sakkarin

Süksinit asit

Muz aroması



Ahududu aroması

## 6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## 6.3 Raf ömrü

36 ay

## 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmamış toz 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2-8°C) saklanmalı ve 7-10 gün içinde kullanılmalıdır.

Buzluğa koyulmamalıdır.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Sulandırıldığında 70 mL, 100 mL ve 140 mL süspansiyon elde edilen kuru toz halinde kahverengi cam şişelerde bulunmaktadır. Beraberinde 5 mL'lik bir adet ölçü kaşığı bulunur.

Sulandırıldığında hemen hemen beyaz renkte bir süspansiyon oluşur

## 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 yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

### CROXİLEX süspansiyonun hazırlanması:

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

Şişe ağzında yer alan emniyet bandının bozulmamış olduğuna emin olunuz.

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. Şişe üzerinde işaretli çizginin yaklaşık 2/3 'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).
2. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.
3. Daha sonra şişe üzerinde işaretli çizgiye gelecek kadar (kalan 1/3) su ekleyerek şişeyi yeniden çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).
4. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı, şişe ile birlikte bulunan 5 ml'lik ölçü kabını kullanarak hastaya veriniz.



- 1,25 mL, 2,5 mL ve 5 mL'lik miktarları ölçü kaşığı üzerinde yer alan çizgiler yardımı ile belirleyiniz.

- 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**  
04.01.2002 – 198/83
- 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**  
04.01.2002
- 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**