

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAVON® ES 600 mg/42.9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL’de:

600 mg amoksisiline eşdeğer 671,9 mg amoksisilin trihidrat (buzağı kaynaklı) ve 42,9 mg klavulanik aside eşdeğer 53,49 mg potasyum klavulanat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL’de:

Aspartam (E951).....6,25 mg

Granül pudra şekeri (Sukroz).....218,07 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Krem-beyaz renkli, ahududu kokulu homojen toz karışımı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

KLAVON ES, pediyatrik hastalarda KLAVON ES’e duyarlı organizmaların yol açtığı bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir.

• Üst solunum yolu enfeksiyonları (KBB dahil), örneğin; *Streptococcus pneumoniae* (penisilin MİK ≤ 4 µg/mL), *Haemophilus influenzae*[#] ve *Moraxella catarrhalis*[#]’ten kaynaklanan, nükseden veya kronik ortakulak iltihabı. Böyle hastalar çoğunlukla önceki 3 ay içinde akut orta kulak iltihabı için antibiyotik tedavisi almış, 2 yaşında ve daha küçük olan veya kreşe giden hastalardır.

• Tipik olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*[#], *Moraxella catarrhalis*[#] ve *Streptococcus pyogenes*’in neden olduğu tonsillo-farenjit ve sinüzit.

• Alt solunum yolu enfeksiyonları, örneğin; tipik olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*[#] ve *Moraxella catarrhalis*[#]’in neden olduğu lobar pnömoni ve bronkopnömoni.

- Tipik olarak *Staphylococcus aureus*[#] ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu deri ve yumuřak doku enfeksiyonları.

[#]Bu bakteri türlerinin bazı üyeleri, amoksisiline duyarısız hale gelmelerini sağlayan beta-laktamaz üretirler (bkz. bölüm 5.1).

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

4.2 Pozoloji ve uygulama řekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen KLAVON ES dozu, 10 gün boyunca, 12 saat arayla, ikiye bölünmüş doz halinde verilen 90/6,4 mg/kg/gün'dür (aşağıdaki tabloya bakınız). Ağırlığı 40 kg'ın üzerinde olan pediyatrik hastalar veya yetişkinler üzerinde herhangi bir deneyim yoktur. 3 aylıktan küçük çocuklarda KLAVON ES ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Vücut Ağırlığı (kg)	90/6,4 mg/kg/gün dozajını sağlayan KLAVON ES miktarı
8	Günde iki kez 3 mL
12	Günde iki kez 4,5 mL
16	Günde iki kez 6 mL
20	Günde iki kez 7,5 mL
24	Günde iki kez 9 mL
28	Günde iki kez 10,5 mL
32	Günde iki kez 12 mL
36	Günde iki kez 13,5 mL

KLAVON ES 600mg/42,9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz diğer amoksisilin-klavulanat süspansiyonlarıyla aynı miktarda klavulanik asit (potasyum tuzu olarak) içermez. KLAVON ES 600 mg/42,9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz, her 5mL'de 42,9 mg klavulanik asit içerirken, KLAVON BID 200/28 mg Oral Süspansiyon hazırlamak için kuru toz her 5 mL'de 28,5 mg klavulanik asit, KLAVON BID Fort 400/57 mg Oral Süspansiyon ise her 5 mL'de 57 mg klavulanik asit içerir. Bu nedenle, KLAVON BID 200/28 mg Oral Süspansiyon hazırlamak için kuru toz ve KLAVON BID Fort 400/57 mg Oral Süspansiyon hazırlamak için kuru toz, KLAVON ES 600 mg/42,9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz hazırlamak için kuru toz yerine kullanılmamalıdır, çünkü bu ürünler birbirlerinin yerine kullanılamaz.

Uygulama řekli:

Gastrointestinal intoleransı en aza indirmek için KLAVON ES yemekle birlikte alınmalıdır.

Tedavi, gözden geçirilmeden 14 günden fazla uzatılmamalıdır.

Kullanmadan önce oral süspansiyon iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Kreatinin klirensi 30 mL/dk. veya üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klirensi 30 mL/dk. altında olan çocuklarda KLAVON ES kullanımını tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliğinde doz dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır; karaciğer fonksiyonları düzenli aralıklarla izlenmelidir. Doz önerisinde bulunmaya temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: Yukarıda belirtilen pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bilgileri pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

Geriatrik popülasyon: Uygulanabilir değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

KLAVON ES, sefalosporin, karbapenem veya monobaktam gibi diğer beta-laktamlara karşı aşırı duyarlılık hikayesi (örn. anafilaksi) olan hastalarda kontrendikedir.

KLAVON ES, amoksisilin/klavulanik asit ile ilişkili sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu geçmişi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.8)..

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KLAVON ES ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin ve diğer beta-laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık hikayesinin varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Alerjik bir reaksiyon meydana gelmesi halinde, KLAVON ES tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedaviye başlanmalıdır.

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

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 KLAVON ES tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin ile tedavi sırasında eşzamanlı allopurinol kullanımı alerjik deri reaksiyonları olasılığını artırabilir.

Uzun süreli kullanım bazen duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesi ile sonuçlanabilir.

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize eksantematöz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu reaksiyon KLAVON ES'in bırakılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale getirebilir.

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 olgularda 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 eşzamanlı olarak karaciğer üzerinde etkili olma potansiyeli bilinen ilaçları kullananlarda meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar 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, amoksisilin/klavulanik asit tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer fonksiyonları ve hematopoetik fonksiyonlar dahil olmak üzere organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilir.

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

Azalmış idrar çıkışı olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilebilir.

Mesane kateterleri olan hastalarda düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. bölüm 4.9).

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

KLAVON ES'de 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.

KLAVON ES aspartam içerir. Fenilketonürisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün granül pudra şekeri (sukroz) içerdiğinden, nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 Oran (UNO) vakaları mevcuttur. Eş zamanlı uygulama gerekli ise, protrombin zamanı veya Uluslararası Normalize Oran (UNO) 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.

Probenesid:

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renale sekresyonunu azaltır. Probenesidin KLAVON ES ile birlikte kullanımı amoksisilin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, klavulanatı etkilemez.

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.

Allopurinol:

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve KLAVON ES'in birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. 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 KLAVON ES, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi:

Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir. Preterm, prematüre fetal membran rüptürü görülen kadınlarda yürütülen tekli bir çalışmada, amoksisilin/klavulanik asit ile profilaktik tedavinin neonatlarda artmış nekrotizan enterokolit riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Hekim tarafından zorunlu bulunmadıkça gebelik sırasında kullanımdan kaçınılmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

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

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Laktasyon:

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

1,200 mg/kg/güne varan oral dozlarda (vücut yüzey alanı temelinde maksimum yetişkin insan dozunun 5,7 katı) KLAVON ES'in, amoksisilin:klavulanik asit kombinasyonunun 2:1 oranda, amoksisilin:klavonat formülasyonu ile doz uygulanan sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

En çok raporlanan istenmeyen etkiler diyare, bulantı ve kusmadır.

Amoksisilin/klavulanik asit ile yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen ve MedDRA sistem organ sınıfına göre ayrılan advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmektedir:

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre listelenmiştir. Sıklık sınıflandırması: çok yaygın (>1/10), yaygın (>1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (>1/1.000 ile <1/100), seyrek (> 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Mukokutanöz kandidiazis

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülositoz, hemolitik anemi, kanama ve protrombin zamanında uzama¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları:^{1,9}

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem¹¹, anafilaksi¹¹, serum hastalığı benzeri sendrom¹¹, aşırı duyarlılık vaskülit¹¹, kollaps

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı ve baş dönmesi

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite konvülsiyonlar², aseptik menenjit

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare , bulantı³, kusma.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit⁴, siyah tüylü dil (dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması), dişte renk değişikliği⁵

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan: AST ve/veya ALT⁶'da artış

Bilinmiyor: Hepatit⁷ ve kolestatik sarılık⁷.

Hepatik olaylar daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedavi ile ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar, genellikle tedavi sırasında veya tedaviden kısa bir süre sonra görülür, ancak bazı durumlarda tedavi kesildikten birkaç hafta sonrasına kadar fark edilmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşümlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve son derece seyrek olmakla birlikte bu duruma bağlı ölüm bildirilmiştir. Bunlar çoğunlukla altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da hepatik etki potansiyeline sahip ilaçları aynı anda alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve deri altı doku hastalıkları⁸:

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit, akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP)¹⁰. Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri⁸ (bkz. bölüm 4.9).

¹ bkz. bölüm 4.4

² bkz bölüm 4.4

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

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

⁵ Çocuklarda çok nadir olarak yüzeysel diş rengi değişikliği bildirilmiştir. Genellikle fırçalama ile giderilebildiğinden, iyi bir ağız hijyeni dişte renk değişimini önlemeye yardımcı olabilir.

⁶ Beta-laktam sınıfı antibiyotikler ile tedavi edilmiş hastalarda AST ve/veya ALT'de orta düzeyde artış bildirilmekle birlikte bu bulguların anlamı bilinmemektedir.

⁷ Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

⁸ Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

⁹ bkz. bölüm 4.9

¹⁰ bkz. bölüm 4.

¹¹ bkz. bölüm 4.3 ve 4.4

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 dengesi bozuklukları belirgin olabilir. Bazı durumlarda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda ve yüksek dozları alanlarda konvülsiyonlar meydana gelebilir.

Amoksisilinin ağırlıklı 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.

Amoksisilin/klavulanik asit dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları
ATC kodu: J01C R02

Etki mekanizması:

Amoksisilin bakteriyel hücre duvarının bütünleyici bir yapısal bileşeni olan biyosentetik bakteriyel peptidoglikan yolağındaki 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 genellikle hücre duvarının zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölüm izler.

Amoksisilin dirençli bakterilerin ürettiği beta-laktamazlarla parçalanmaya duyarlıdır ve bu nedenle tek başına amoksisilinin aktivite spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:

Minimum inhibe edici konsantrasyon üzerindeki süre (T>MİK) amoksisilin için ana etkililik belirleyici etken olarak kabul edilir.

Direnç mekanizmaları:

Amoksisilin/klavulanik aside direnç için başlıca iki mekanizma mevcuttur:

- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit ile inhibe olmayan bakteriyel beta-laktamazlar ile inaktivasyon
 - Hedef için antibakteriyel ajanın afinitesini azaltan, PBP'lerde değişiklik
- Bakterilerin veya atım pompası mekanizmalarının geçirmezliği özellikle Gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Kesim noktaları:

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

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (mcg/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
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁴	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2

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

² Bildirilen değerler oksasilin konsantrasyonlarıdır.

³ Tablodaki kesme değerleri ampisilin kesme noktalarını temel alır.

⁴ Tablodaki kesme değerleri etki mekanizmasını temel alır.

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 şüphe edilmesine yol açacak şekilde olduğunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

<u>Genellikle duyarlı türler</u>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) [§] <i>Streptococcus pyogenes</i> ve diğer beta hemolitik streptokoklar



<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Legionella pneumophila</i>
<u>Diğer mikroorganizmalar</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik aside dirençlidir. ¹ Yalnızca onaylı endikasyonlarda penisiline dirençli olan <i>Streptococcus pneumoniae</i> amoksisilin/klavulanik asidin bu sunumuyla tedavisi uygundur (bkz. bölüm 4.1). ² Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

KLAVON ES'in her iki bileşeni hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen ayrışır. İki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. Oral uygulamayı takiben amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık %70 oranında serumda serbest halde bulunur. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (T_{maks}) her durumda yaklaşık bir saattir.

Aşağıda, pediyatrik hastalara her 12 saatte bir 45 mg/3,2 mg/kg olarak uygulanan Amoksisilin/Klavulanik asit için farmakokinetik parametreler yer almaktadır.

Formülasyon	C _{maks} (mcg/mL)	T _{maks} * (saat)	EAA (mcg.sa/mL)	T _{1/2} (saat)
12 saatte bir	Amoksisilin			
45 mg/kg AMK ve	15,7 ± 7,7	2,0 (1– 4)	59,8 ± 20	1,4 ± 0,35



3,2 mg/kg KA olarak uygulanan Amoksisilin/Klavulanik asit	Klavulanik asit			
	1,7 ± 0.9	1,1 (1- 4)	4 ± 1,9	1,1 ± 0,29
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit *Ortanca (medyan)				

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

Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asidinin %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. 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 asidin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisiloik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda büyük oranda metabolize olur, 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 asidin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klirens 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 asidin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin idrarla atılım miktarının %50-85 ve klavulanik asidin %27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

Eş zamanlı probenesid kullanılması, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik 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'in daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilin'de klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilin'in 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'in eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklarda aynıdır. Yaşamın ilk haftasındaki çok küçük çocuklar için (preterm yeni doğanlar dahil) uygulama aralığı renal eliminasyon yolağının gelişmemiş olmasından dolayı 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 asidin 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 ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz sitrik asit (pH ayarlayıcı)

Sodyum benzoat (E211)

Mikrokristalin selüloz + Sodyum karboksimetil selüloz

Sodyum sitrat dihidrat (pH ayarlayıcı)

Ksantan zankı



Kolloidal susuz silika
Silikon dioksit
Ahududu esansı
Aspartam (E951)
Granül pudra şekeri (Sukroz)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmadan önce 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

Süspansiyon hazırlandıktan sonra 14 gün buzdolabında (2-8°C) saklanabilir. Dondurulmamalıdır.

Nem çekeceğinden, şişelerin ağzı kapalı tutulmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, HDPE kapak ile kapatılmış, 100 mL ve 150 mL seviye çizgisi bulunan amber renkli Tip III cam şişelerde, 2,5 – 5 mL işaretli kaşık ve kullanma talimatıyla birlikte sunulmaktadır.

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

KLAVON ES süspansiyonun hazırlanması:

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

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. KLAVON ES 600 mg/42,9 mg Oral Süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerindeki sulandırma çizgisinin yarısına denk gelecek kadar su ekleyiniz ve tozu süspansiyon haline getirmek için şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).



2. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.

3. Kalan suyu (1/2) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve **şişeyi yeniden çalkalayınız** (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).



4. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanarak hastaya veriniz.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

KLAVON ES 600 mg/42,9 mg Oral Süspansiyon'un rengi, kullanımı sırasında hafifçe sararma gösterebilir. Bu durumun ilacın etkililiği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Eğer KLAVON ES'i 2 yaşından küçük bir çocuğa verecekseniz, süspansiyonu vermeden hemen önce uygulanacak miktardaki süspansiyonu ayrı bir kaşık veya bardakta su kullanarak çalkalayıp seyreltebilirsiniz. İlk kullanıma hazırlanma sırasında yapılan dışında, ilaç şişesinde ilave sulandırma yapmayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A.Ş
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

250/97

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi: 02.04.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

