

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LARGOPEN® 500 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her kapsül, 500 mg amoksisiline eşdeğer 574 mg amoksisilin trihidrat (buzağı kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 20 mg
Karmoizin (E122) 0,15 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kırmızı-sarı renkli E0 no'lu kapsül içinde beyaz-beyazımsı homojen toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LARGOPEN 500 mg kapsül, erişkinler ve çocuklardaki aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Akut otitis media
- Akut streptokokal tonsillit ve farenjit
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi
- Toplum kökenli pnömoni
- Akut sistit
- Gebelikte asemptomatik bakteriüri
- Akut pyelonefrit
- Tifo ve paratifoid ateş
- Selülite ilerleyen dental abseler
- Protez eklem enfeksiyonları
- Peptik ülserde *Helicobacter pylori* eradikasyonu
- Lyme hastalığı
- Endokardit profilaksisi

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ile ilgili resmi kılavuzlara dikkat edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Tek bir enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılacak LARGOPEN dozu seçilirken aşağıdakiler hesaba katılmalıdır:

- Beklenen patojenler ve antibakteriyel ajanlara olan muhtemel duyarlılıklar
- Enfeksiyonun şiddeti ve bölgesi
- Hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu (aşağıda gösterildiği gibi)

Tedavi süresi, enfeksiyonun tipi ve hastanın cevabı ile belirlenmeli ve genellikle mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Bazı enfeksiyonlar uzun süreli tedavi gerektirir.

Yetişkinler ve çocuklar >40 kg:

Endikasyon*	Doz*
Akut bakteriyel sinüzit Gebelikte asemptomatik bakteriüri Akut pyelonefrit Selülit ile yayılan diş absesi	Her 8 saatte bir 250 mg ila 500 mg veya her 12 saatte bir 750 mg ila 1000 mg Ciddi enfeksiyonlar için her 8 saatte bir 750 mg ila 1000 mg
Akut sistit	Akut sistit bir gün için günde 2 kez 3000 mg ile tedavi edilebilir
Akut otitis media Akut streptokokal tonsilit ve farenjit Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Her 8 saatte bir 500 mg, her 12 saatte bir 750 mg ila 1000 mg Ciddi enfeksiyonlar için, 10 gün boyunca her 8 saatte bir 750 mg ila 1000 mg
Toplum kökenli pnömoni	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1000 mg
Tifoid ve paratifoid ateş	Her 8 saatte bir 500 mg ila 2000 mg
Protez eklem enfeksiyonları	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1000 mg
Endokardit profilaksisi	2000 mg oral yolla, tek doz prosedürden 30 ila 60 dakika önce
<i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonu	Bir proton pompası inhibitörü (örn. omeprazol, lansoprazol) ve bir başka antibiyotik (örn. klaritromisin, metronidazol) ile birlikte, 7 gün boyunca günde 2 kez 750 mg ila 1000 mg.
Lyme hastalığı	Erken evre: 14 gün boyunca maksimum 4000 mg/gün'e kadar bölünmüş dozlar şeklinde, her 8 saatte bir 500 mg ila 1000 mg (10 ila 21 gün) Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca, maksimum 6000 mg/gün'e kadar bölünmüş dozlar şeklinde her 8 saatte bir 500 mg ila 2000 mg.
*Her bir endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir	

<40 kg ağırlığındaki çocuklar

Çocuklar LARGOPEN tablet veya süspansiyon ile tedavi edilebilir.6 aylıktan küçük çocuklar için LARGOPEN süspansiyon önerilir.40 kg veya daha ağır çocuklara yetişkin dozu reçete edilmelidir.

Önerilen dozlar:

Endikasyon ⁺	Doz ^{**}
Akut bakteriyel sinüzit	Bölünmüş dozlar halinde 20 ila 90 mg/kg/gün*
Akut otitis media	
Toplum kökenli pnömoni	
Akut sistit	
Akut pyelonefrit	
Selülit ile yayılan diş absesi	
Akut streptokokal tonsilit ve farenjit	Bölünmüş dozlar şeklinde 40 ila 90 mg/kg/gün*
Tifoid ve paratifoid ateş	Üç bölünmüş doz halinde 100 mg/kg/gün
Endokardit profilaksisi	50 mg/kg oral yolla, tek doz prosedürden 30 ila 60 dakika önce
Lyme hastalığı	Erken evre: 10 ila 21 gün boyunca, üç bölünmüş doz şeklinde 25 ila 50 mg/kg/gün. Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca, üç bölünmüş doz şeklinde 100 mg/kg/gün.
+Her bir endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir. *İki kez günlük doz rejimi sadece doz üst sınırda olduğunda dikkate alınmalıdır.	

Yaşlılarda

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

Uygulama şekli:

LARGOPEN oral kullanım içindir.

LARGOPEN absorpsiyonu gıda ile bozulmaz.

LARGOPEN 500 mg kapsül, oral yoldan bir bardak su ile yutularak kullanılır.

Kapsül açılmadan, su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:
Böbrek Yetmezliği:

GFR (mL/dak)	Yetişkinler ve çocuklar ≥ 40 kg	Çocuklar <40 kg*
30'dan büyük	Ayarlaması gerekmemektedir.	Ayarlaması gerekmemektedir.
10 ila 30	Günde iki kez maksimum 500 mg	Günde iki kez 15 mg/kg verilir (günde iki kez maksimum 500 mg)
10'dan az	Maksimum 500 mg/gün	Günde bir kez 15 mg/kg verilir (maksimum 500 mg)

* Olguların çoğunda parenteral tedavi tercih edilir.

Hemodiyaliz alan hastalar
Amoksisilin hemodiyaliz ile vücuttan atılabilmektedir.

	Hemodiyaliz
Yetişkinler ve 40 kg üzeri çocuklar	Her 24 saatte bir 500 mg Hemodiyalizden önce ek bir doz 500 mg verilmelidir. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini düzeltmek için hemodiyaliz sonrası 500 mg'lık başka bir doz uygulanmalıdır.
40 kg'ın altındaki çocuklar	Tek bir günlük doz olarak 15 mg/kg/gün şeklinde verilir (maksimum 500 mg). Hemodiyalizden önce ek bir doz 15 mg/kg'lık verilmelidir. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini düzeltmek için hemodiyaliz sonrası 15 mg/kg'lık başka bir doz uygulanmalıdır.

Peritoneal diyaliz alan hastalar
Amoksisilin maksimum 500 mg/gün.

Karaciğer yetmezliği:
Bu hastalar için özel bir uyarı bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıdaki şemada çocuklar için önerilen dozaj, vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olanlar için uygundur. Vücut ağırlığı 40 kg ve üzerinde olan çocuklara erişkin dozları uygulanmalıdır.

Yenidoğan ve küçük bebeklerde renal fonksiyonlar tam gelişmediğinden, amoksisilin eliminasyonu gecikebilir. 3 aylıktan daha küçük bebeklerde amoksisilin dozu dikkatle

ayarlanmalıdır. Bu yaş grubunda uygulanabilecek en yüksek LARGOPEN dozu, 30 mg/kg/gündür ve 12 saat ara ile iki eşit doza bölünerek uygulanır.

Geriyatrik popülasyon:

Genç ve yaşlı hastalar arasında bir yanıt farklılığı olmadığı görülmüştür. Ancak, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceği için bu açıdan daha hassas olunması gerekliliği unutulmamalıdır. Doz seçimi dikkatli yapılmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye, bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine ve herhangi bir penisiline karşı aşırı duyarlılık.

Herhangi bir beta-laktam ajana karşı (ör. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) şiddetli ani aşırı duyarlılık reaksiyonu (ör. anafilaksi) hikayesi.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Amoksisilin ile tedaviye başlamadan önce penisilinlere, sefalosporinlere veya diğer beta laktam ajanlara karşı önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı dikkatlice soruşturulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve **nadiren ölümcül** aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve **şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren**) bildirilmiştir. Bu tip reaksiyonların penisiline karşı hipersensitivite öyküsü bulunan bireylerde ve atopik kişilerde görülmesi daha muhtemeldir. Alerjik reaksiyon oluştuğunda amoksisilin tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Duyarsız mikroorganizmalar

Patojenin belgelenmediği ya da duyarlılığının bilinmediği durumlarda ya da patojenin amoksisilin ile tedavisi çok yüksek olasılıkla uygun olmadığı sürece amoksisilin bazı enfeksiyon tiplerinin tedavisi için uygun değildir (bkz. Bölüm 5.1). Bu durum özellikle üriner enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde ve şiddetli kulak, burun, boğaz enfeksiyonları için geçerlidir.

Konvulsiyonlar

Renal fonksiyon bozukluğu olan ya da yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda veya predispoze edici faktörleri bulunanlarda (ör. nöbet hikayesi, tedavi edilen epilepsi veya meningeal bozukluklar) konvulsiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Renal bozukluk

Renal bozukluğu olan hastalarda doz bozukluğun derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Cilt reaksiyonları

Tedavinin başında püstül ile birlikte ateşli jeneralize eritem oluşması, akut jeneralize ekzantematöz püstülozisin (AJEP, bkz. Bölüm 4.8) bir belirtisi olabilir. Bu reaksiyon amoksisilin kesilmesini gerektirir ve daha sonraki uygulamalar için bir kontraendikasyondur.

Enfeksiyöz mononükleozdan şüphelenildiğinde amoksisilin kullanılmamalıdır çünkü amoksisilin kullanımını takiben gelişen morbiliform döküntüler bu hastalık ile ilişkilendirilmiştir.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisini takiben Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon direk olarak, Lyme hastalığının bakteriyel nedeni olan *Borrelia burgdorferi* spiroketi üzerine amoksisilin bakterisidal aktivite göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu durumun, Lyme hastalığının antibiyotik ile tedavisinin yaygın ve genellikle kendi kendini kısıtlayan bir sonucu olduğu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalması

Uzun süreli kullanım bazen duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalmasına neden olabilmektedir.

Antibiyotik ile ilişkili kolit hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile bildirilmiştir ve şiddeti hafiften hayatı tehdit edici şiddette kadar değişebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, herhangi bir antibiyotiğin uygulanması sırasında ya da uygulanmasında sonra diyare gelişen hastalarda bu tanının değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotik ile ilişkili kolit geliştiği takdirde amoksisilin derhal kesilmeli, bir hekime başvurulmalı ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır.

Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik sistem fonksiyonları dahil olmak üzere organ sistem fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve kan sayımında değişimler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Antikoagülanlar

Amoksisilin alan hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak antikoagülanlar reçetelendiğinde uygun takip yapılmalıdır. İstenen antikoagülasyon düzeyini korumak için oral antikoagülanların dozunda değişiklik yapmak gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Kristalüri

İdrar çıkışında azalma olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide, çok seyrek olarak kristalüri gözlenmiştir. Amoksisilin yüksek dozda uygulanması sırasında, amoksisilin kristalürisi ihtimalinin azaltılması için yeterli sıvı alımı ve idrar çıkışının devamı sağlanmalıdır. Mesane kateteri olan hastalarda, düzenli olarak kateter açıklığı kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve 4.9).

Tanı testleri ile etkileşim

Amoksisilinin serum ve idrar düzeylerinde artışın bazı laboratuvar testlerini etkilemesi muhtemeldir. Yüksek idrar düzeylerine bağlı olarak kimyasal metotlarda yanlış okumalar yaygındır.

Amoksisilin tedavisi sırasında idrarda glukoz testi yapılırken enzimatik glukoz oksidaz metotları kullanılmalıdır.

Amoksisilin varlığı hamile kadınlarda estriol sonuçlarını bozabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 20 mg laktoz monohidrat içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

LARGOPEN'in bileşiminde bulunan karmoizin (E122) alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesidin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir. Probenesid, amoksisilinin renal tübüler atılımını azaltır. Amoksisilin ve probenesidin eşzamanlı kullanımı, amoksisilinin daha yüksek ve daha uzun süreli kan düzeyleriyle sonuçlanır.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopürinol kullanılması alerjik deri reaksiyonlarının görülme olasılığını arttırabilir.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler ve diğer bakteriyostatik ilaçlar amoksisilinin bakterisidal etkileri ile etkileşebilir.

Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımında azalmaya ve dolayısıyla toksisite potansiyelinde artışa neden olabilir.

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikler, etkileşim bildirim olmaksızın pratikte geniş oranda kullanılmıştır. Bununla beraber, literatürde, asenokumarol ya da varfarin almakta olan ve amoksisilin reçete edilen hastalarda uluslararası normalize edilmiş oranda yükselme vakaları bulunmaktadır. Eğer bu ilaçların birlikte uygulanması gerekli ise amoksisilinin tedaviye eklenmesi veya çıkarılması sırasında protrombin zamanı ya da uluslararası normalize edilmiş oran dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, oral antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Östrojen/progesteron içeren oral kontraseptiflerin etkisinde azalma meydana getirebileceğinden tedavi sırasında diğer etkili kontrol yöntemlerinin kullanılması da önerilebilir.

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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesine ilişkin direk ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir. Amoksisilin insanlarda gebelik sırasında kullanımı ile ilgili kısıtlı veriler, konjenital malformasyon riskinde artış göstermemektedir. Amoksisilin, potansiyel yararların tedavi ile ilişkili potansiyel risklere üstün geldiği durumda gebelikte kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Amoksisilin muhtemel sensitizasyon riski ile birlikte küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Bunun sonucu olarak, emzirilen bebekte diyare ve mukoz membranlarda mantar enfeksiyonu gelişebilir ve emzirmenin durdurulması gerekebilir. Amoksisilin yalnızca yetkili hekimin yarar/risk değerlendirmesi sonrasında emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amoksisilin insanlarda fertilite üzerine etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları fertilite üzerinde etki olduğunu göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, konvülsiyonlar) meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları diyare, bulantı ve cilt döküntüleridir. Klinik denemeler ve pazarlama sonrası görülen gözlemlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok seyrek	Mukokütanöz kandidiyazis
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Geri dönüşlü lökopeni (şiddetli nötropeni veya agranülositoz dahil), geri dönüşlü trombositopeni ve hemolitik anemi. Kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama (bkz. Bölüm 4.4).
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı ve hipersensitivite vaskülitisi dahil olmak üzere şiddetli alerjik reaksiyonlar, Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4).
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Hiperkinezi, baş dönmesi ve konvülsiyonlar, aseptik menenjit (bkz. Bölüm 4.4).
Gastrointestinal hastalıkları	
<i>Klinik Çalışma Verileri</i>	
*Yaygın	Diyare ve bulantı
*Yaygın olmayan	Kusma
<i>Pazarlama Sonrası Veriler</i>	
Çok seyrek	Antibiyotik ile ilişkili kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil, bkz. Bölüm 4.4) Dilde siyah tüylü görünüm
Hepato-bilier hastalıkları	
Çok seyrek	Hepatit ve kolestatik sarılık. AST ve/veya ALT'de orta dereceli yükselme
Deri ve derialtı doku hastalıkları	
<i>Klinik Çalışma Verileri</i>	
*Yaygın	Deri döküntüsü
*Yaygın olmayan	Ürtiker ve kaşıntı
<i>Pazarlama Sonrası Veriler</i>	
Çok seyrek	Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz ve ekzfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi deri reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Çok seyrek	İnterstisyel nefrit Kristalüri (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)
*Bu advers olayların insidansı, amoksisilin verilen yaklaşık 6000 erişkin ve pediyatrik hastayı içeren klinik çalışmalardan alınmıştır.	

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri

Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve diyare gibi) ve sıvı ve elektrolit dengelerinde bozulma görülebilir. Bazı vakalarda renal yetmezliğe varabilen amoksisilin kristalürisi gözlenmiştir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ya da yüksek dozla tedavi edilenlerde konvulsiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

İntoksikasyonun tedavisi

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

Amoksisilin hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktam antibakteriyeller, penisilinler, geniş spektrumlu penisilinler
ATC kodu: J01CA04

Etki mekanizması:

Amoksisilin, bakteriyel hücre duvarının integral bir yapısal bileşeni olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentez yolağındaki bir veya daha fazla enzimi (genellikle penisilin-bağlayan protein, PBP, olarak bilinen enzimler) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre duvarının zayıflamasına yol açarak genellikle hücre lizisi ve ölümüyle sonuçlanır.

Amoksisilin, dirençli bakterilerin ürettiği beta laktamazların degradasyon etkisine duyarlıdır ve dolayısıyla tek başına amoksisilin aktivite spektrumu, bu enzimleri üreten organizmaları içermemektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Minimum inhibitör konsantrasyonun üzerindeki zaman (T>MIC), amoksisilinin etkinliğinde majör belirleyici olarak kabul edilmektedir.

Direnç mekanizması

Amoksisiline direnç mekanizmaları temel olarak şunlardır:

- Bakteriyel beta-laktamazlar ile inaktivasyon
- PBP'lerde, antibakteriyel ajanın hedefe afinitesini azaltan değişim.

Bakteride impermeabilite ya da efluks pompası mekanizmaları, özellikle gram-negatif bakterilerde, dirence neden olabilmektedir.

Limitler

Amoksisilinin, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) versiyon 5.0'daki MIC limitleri aşağıdadır.

Organizma	MIC limiti (mg/L)	
	Duyarlı ≤	Dirençli >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Not ²	Not ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptococcus grupları A, B, C ve G	Not ⁴	Not ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not ⁵	Not ⁵
Viridans grubu streptokokları	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Not ⁷	Not ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.125	1
Gram pozitif anaeroblar, <i>Clostridium difficile</i> ⁸ hariç	4	8
Gram negatif anaeroblar ⁸	0.5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0.125 ⁹	0.125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Türle ilişkili olmayan limitler ¹⁰	2	8

¹Vahşi tipte Enterobacteriaceae aminopenisilinlere duyarlı olarak kategorize edilmiştir. Bazı ülkeler vahşi tipte *E. coli* ve *P. mirabilis* izolatlarını orta derecede duyarlı olarak kategorize etmeyi tercih etmektedir. Böyle bir durumda MIC limiti olarak S ≤0.5 mg/L'yi kullanınız.

²Stafilokokların çoğu amoksisiline direnç oluşmasına neden olan penisilinaz üretmektedir. Metisiline dirençli izolatlar, birkaç istisna dışında, tüm beta-laktam ajanlara karşı dirençlidir.

³Amoksisiline duyarlılık ampisilinden yola çıkılarak bulunabilir.

⁴ A, B, C ve G grubu streptokokların penisilinlere duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılığından yola çıkılarak bulunmuştur.

⁵Limitler sadece menenjit olmayan izolatlar için geçerlidir. Ampisiline orta derecede duyarlı olarak kategorize edilen izolatlar için oral amoksisilin tedavisinden kaçınılmalıdır. Duyarlılık

ampisilin MIC değerinden yola çıkılarak bulunmuştur.

⁶Limitler intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Beta-laktamaz pozitif izolatlar dirençli olarak raporlanmalıdır.

⁷Beta laktamaz üretenler dirençli olarak raporlanmalıdır.

⁸Amoksisiline duyarlılık benzilpenisilinden yola çıkılarak bulunabilir.

⁹Limitler, vahşi tipte izolatları düşük duyarlılıktaki tiplerden ayırt etmeye yarayan epidemiyolojik kesme değerlerine (epidemiological cut-off values – ECOFFs) dayanmaktadır.

¹⁰Türlerle ilişkili olmayan limitler en az günde 0.5 g x 3 veya günde 4 dozluk (1.5 ila 2 g/gün) dozlara dayanmaktadır.

Direnç prevalansı coğrafi olarak ve bazı türlerde zamanla değişebilmektedir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisi sırasında yerel direnç bilgisi gerekmektedir. Ajanın yararlılığının en azından bazı enfeksiyon tipleri için şüpheli olduğu yerel direnç prevalansları durumunda uzman görüşüne başvurulmalıdır.

Mikroorganizmaların amoksisiline *In vitro* duyarlılığı

Yaygın olarak duyarlı türler

Gram-pozitif aeroblar:

Enterococcus faecalis

Beta-hemolitik streptokoklar (Gruplar A, B, C ve G)

Listeria monocytogenes

Kazanılmış direncin problem olabileceği türler

Gram-negatif aeroblar:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Salmonella paratyphi

Pasteurella multocida

Gram-pozitif aeroblar:

Koagülaz negatif stafilokoklar

Staphylococcus aureus[†]

Streptococcus pneumoniae

Viridans grubu streptokoklar

Gram-pozitif anaeroblar:

Clostridium spp.

Gram-negatif anaeroblar:

Fusobacterium spp.

Diğer:

Borrelia burgdorferi

Kalıtımsal olarak dirençli organizmalar[†]

Gram-pozitif aeroblar:

Enterococcus faecium[†]

<u>Gram-negatif aeroblar:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gram-negatif anaeroblar:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (<i>Bacteroides fragilis</i> 'in birçok suşu dirençlidir).
<u>Diğer:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
† Kazanılmış direnç mekanizması olmaksızın doğal orta derece duyarlılık.
ε Hemen hemen tüm <i>S.aureus</i> 'lar, penisilinaz üretimi nedeniyle amoksisiline karşı dirençlidir. Ek olarak, tüm metisiline-dirençli suşlar amoksisiline karşı dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Amoksisilin, fizyolojik pH'ta sulu çözelti içerisinde tümüyle çözünür. Oral yolla uygulandığında hızlı ve iyi absorbe olur. Oral alımı takiben amoksisilinin biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir. Pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre (T_{maks}) yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllülere aç karnına günde 3 kez 250 mg amoksisilinin uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmektedir.

C_{maks} (mcg/mL)	T_{maks} * (s)	AUC (0-24s) (mcg.s/mL)	$T_{1/2}$ (s)
3,3 ± 1,12	1,5 (1-2)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Medyan (aralık)			

250 ila 3000 mg aralığında biyoyararlanım doz ile orantılı olarak lineerdir (C_{maks} ve AUC olarak ölçülmüştür). Absorpsiyon eş zamanlı gıda alımı ile etkilenmemektedir.

Amoksisilinin uzaklaştırılması için hemodiyaliz kullanılabilir.

Dağılım:

Total plazma amoksisilininin yaklaşık %18'i proteinlere bağlanmaktadır ve görünür dağılım hacmi 0.3 ila 0.4 L/kg civarındadır.

İntravenöz uygulamayı takiben amoksisilin, safra kesesi, abdominal doku, deri, yağ, kas dokusu, sinovial ve peritoneal sıvılar, safra ve iltihap içerisinde bulunmuştur. Amoksisilin serebrospinal sıvıda yeterince dağılmamaktadır.

Hayvan çalışmalarından, ilaç türevi materyalin belirgin bir doku tutulumu olduğuna dair kanıt sağlanmamıştır. Amoksisilin, birçok penisilin gibi, anne sütünde tespit edilebilir (bkz. Bölüm 4.6).

Amoksisilinin plasental bariyeri aştığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin, başlangıç dozunun %10 ila 25'ine eşdeğer miktarlarda inaktif penisilonik asit olarak kısmen idrar ile atılmaktadır.

Eliminasyon:

Amoksisilinin majör eliminasyon yolu böbreklerdir.

Amoksisilinin sağlıklı deneklerde ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama klerensi yaklaşık 25 L/saattir. Amoksisilinin 250 mg veya 500 mg'lık tek doz uygulanmasından sonraki ilk 6 saat süresince yaklaşık %60 ila 70'i değişmeden idrarla atılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, amoksisilinin 24 saatlik bir periyotta idrarla atılımının %50-85 olduğu bulunmuştur.

Eşzamanlı probenesid kullanımı amoksisilinin atılımını geciktirmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Yaş:

Amoksisilinin elminasyon yarılanma ömrü 3 aylık ila 2 yaş civarındaki çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde benzerdir. Çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar dahil), hayatın ilk haftasında uygulama aralığı, renal eliminasyon yolağının olgunlaşmaması nedeniyle günde iki kez geçmemelidir. Yaşlı hastaların renal fonksiyonlarında azalma ihtimali olduğundan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Renal fonksiyonun izlenmesi faydalı olabilir.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadın bireylere oral amoksisilin uygulanmasını takiben, cinsiyetin amoksisilin farmakokinetiği üzerine belirgin etkisi olmadığı grlmştir.

Renal bozukluk:

Amoksisilinin toplam serum klerensi, renal fonksiyon azaldıkça orantılı olarak azalmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Hepatik bozukluk:

Hepatik bozukluğu olan hastalar dikkatle dozlanmalıdır ve düzenli aralıklarla hepatik fonksiyon takip edilmelidir.

5.3. Klinik ncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite ve üreme ve gelişimsel toksisite çalışmalarına dayalı, insanlara özel bir zarar ortaya koymamaktadır.

Amoksisilin ile karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)
Prejelatinize nişasta
Jelatin (sığır jelatin kaynaklı)
Saf su
Sodyum lauril sülfat
Karmoizin (E122)
FD&C Sarı No. 5
FD&C Sarı No. 6
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 16, 20 ve 100 kapsül içeren Al/PVC blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2018/50

9. İLK RUHSAT TARİH_/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ