

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FENOPEN 1.200.000 I.U. film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fenoksimetilpenisilin potasyum (inek sütü kaynaklı) 1.200.000 I.U. (783,29 mg'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı-sarımsı renkli, iki tarafı çentikli oblong, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Tonsillofarenjit (10 gün)
- Fenoksimetilpenisiline duyarlı patojenlerin neden olduğu bronşit, bronkopnömoni, pnömoni, orta kulak enfeksiyonları (*Haemophilus influenzae* dışında) ve paranazal ve maksiller sinüslerin enfeksiyonları (*Haemophilus influenzae* dışında)
- Erizipel, erizipeloid ve eritema migrans gibi deri enfeksiyonları, lenf düğümlerinin inflamasyonu (lenfadenit), lenf damarlarının inflamasyonu (lenfanjit)
- Kızıl tedavisi
- Romatizmal ateş primer tedavisi (10 gün) ve sekonder profilaksisinde, endokardit profilaksisi.
- Ağız boşluğu ve dişetlerinin bakteriyel enfeksiyonları: İnflamatuvar infiltrasyonlar, ikinci ve üçüncü derecede diş çıkartma güçlükleri, antrum fistülü (maksiller sinüse perforasyon), yüksek risk grubu hastalarda (ör. konjenital kalp hastalığı, yapay kalp kapakçığı olanlar, romatizmal endokardit) diş çekimi ve diş-çene cerrahisi sırasında enfeksiyon profilaksisi, virüslerden ileri gelen dişetleri (gingivitis) ve ağız mukozasının (stomatitis) iltihaplarında sekonder Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Fenoksimetilpenisilin antibakteriyel aktivitesi hem IU hem de vücut ağırlığına göre tanımlanmıştır. IU ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki aşağıdaki şekildedir:

1 mg fenoksimetilpenisilin (serbest asit) 1.695 IU eşdeğerdir ve

1 mg fenoksimetilpenisilin potasyum 1.530 IU'ya eşdeğerdir.

1.200.000 IU (1 film kaplı tablet FENOPEN) yaklaşık 783,29 mg fenoksimetilpenisilin potasyum veya 708 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğerdir.

Dozaj genellikle aşağıdaki şekilde uygulanır:

Günlük doz, gün içinde eşit aralıklarla genellikle 3-4 doza bölünerek verilir (mümkünse her 6-8 saatte bir).

Not: Aşağıdaki bütün dozlar fenoksümetilpenisilin (serbest asit) için miligram olarak verilmiştir.

Yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklar:

Enfeksiyonun şiddetine ve bölgesine göre genellikle günde 3-4 defa olmak üzere 295 mg-885 mg (yaklaşık 0,5-1,5 milyon IU) fenoksümetilpenisilin verilir.

Başka bir şey tavsiye edilmiyorsa; aşağıdaki doz önerileri uygulanabilir:

Yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklarda günde 3 kez 1 film kaplı tablet kullanılabilir.

Kullanım süresi

FENOPEN 1.200.000 IU film kaplı tablet, tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateşin primer tedavisinde mutlaka 10 gün kullanılır. Diğer enfeksiyonların tedavisinde genellikle 7-10) gün boyunca kullanılmalıdır. Hastalığın belirtileri yatıştıktan sonra 2-3 gün daha devam edilmelidir.

Tedavinin süresi mikroorganizmaların duyarlılığına ve klinik tabloya göre değişebilir. Eğer 3-4 gün sonra, görülebilir bir terapötik etki yoksa diğer duyarlılık testleri yapılmalıdır ve gerekirse antibiyotik değiştirilir.

Akut romatizmal ateş profilaksisinde FENOPEN kullanılacaksa, her gün profilaksi süresince alınmalıdır.

Akut otitis medya için tedavi süresi 7-10 gün ile sınırlandırılmalıdır. Komplikasyon riski olan hastalarda tedavi süresi 10-14 gün olarak önerilmektedir.

Günlük doz, ciddi vakalarda ve/veya duyarlılığı düşük mikroorganizmalar veya erişimin zayıf olduğu bölgelerde enfeksiyonlarda iki katına veya daha fazlasına çıkarılabilir.

Uygulama şekli:

FENOPEN, mümkün olan en yüksek orandaki emilimin elde edilmesi için, yemeklerden 1 saat önce alınmalıdır.

Tabletler bol miktarda su ile ve çiğnenmeden yutulmalıdır (etkin maddenin hoş olmayan tadından dolayı).

Çocuklarda düzenli yutmayı kolaylaştırmak için FENOPEN tabletler yemekler sırasında alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klirensi 30-15 mL/dk'ya kadar olan ve 8 saatlik doz aralığı olanlarda fenoksimetilpenisilin dozunun düşürülmesi genellikle gerekli değildir.

Anürisi olan hastalarda doz aralığı 12 saate çıkarılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

7 yaşından küçük çocuklarda tablet formülasyonu nedeni ile kullanımı önerilmez.

12 yaş altındaki çocuklar:

Gebelikte 40 haftayı doldurmuş yeni doğanlarda, büyük infantlarda, küçük çocuklarda ve 12 yaşa kadar olan çocuklarda günlük doz onların vücut ağırlığı ve yaşına göre yaklaşık olarak aşağıda verilmiştir:

8-12 yaş arası çocuklar (30 kg'ın üzerindeki vücut ağırlığında):

Günlük doz: 3-4 tek doza bölünmüş şekilde 708–1,416 mg (1,2–2,4 milyon IU).

Günde 3-4 kere ½ tablet kullanılabilir.

4-8 yaş arası çocuklar (22-30 kg vücut ağırlığında)

Günlük doz: 3-4 tek doza bölünmüş şekilde 708–1,062 mg (1,2–1,8 milyon IU).

Günde 3 kere ½ tablet kullanılabilir.

Bebekler ve küçük çocuklar için düşük dozda süspansiyon bulunmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur

4.3 Kontrendikasyonlar

Anafilaktik şok tehlikesi nedeniyle penisilinlere veya FENOPEN 1.200.000 I.U. tablet içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivitesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerle çapraz alerji mümkündür.

Alerjik diyatezi (saman nezlesi, bronşiyal astım gibi) olan hastalarda hipersensitivite reaksiyonları riski artar; bu yüzden FENOPEN dikkatli kullanılmalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FENOPEN ile oral kontraseptifler eş zamanlı kullanıldığında; hormonal kontraseptiflerin etkililiğinde göz ardı edilemeyecek bir azalma olur. Bu yüzden hormonal olmayan kontraseptif kullanımı önerilir.

Kusma ve ishal gibi ciddi gastrointestinal bozukluğu olan hastalar fenoksimetilpenisilinle tedavi edilmemelidir; çünkü yeterli emilim garanti edilmemektedir (Bu gibi durumlarda, benzilpenisilin veya başka uygun bir antibiyotik ile parenteral tedavi tavsiye edilir.)

Uzun süreli ve tekrarlanan FENOPEN film kaplı tablet kullanımında dirençli bakteri ve mayalara süperenfeksiyon gelişebilir. Hastanın durumu düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Eğer ikinci bir enfeksiyon oluşursa, uygun önlemler mutlaka alınmalıdır.

Kalp bozuklukları veya başka kaynaklı ciddi elektrolit rahatsızlıkları olan hastaların tedavisi sırasında, FENOPEN'in potasyum içeriği dikkate alınmalıdır (1 tablet 78,83 mg potasyum içerir).

Spiroket enfeksiyonların tedavisinde; ateş, titreme, baş ağrısı ve eklem ağrısı gibi genel belirtilerin ortaya çıkması ile karakterize bir Herxheimer reaksiyonu oluşabilir.

Anafilaktik reaksiyon

Anafilaktik reaksiyon durumunda FENOPEN tedavisi derhal durdurulmalıdır ve acil önlemler (antihistaminikler, kortikosteroidler, sempatomimetikler ve gerekirse solunum desteği gibi) uygulanır.

Psödomembranöz enterokolit

Belirtilere bağlı olarak, FENOPEN ile tedavinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalı ve gerekiyorsa derhal uygun bir tedaviye (etkisi klinik olarak kanıtlanmış spesifik antibiyotik/kemoterapötik ajan tedavisi gibi) geçilmelidir. Peristaltizmi engelleyen ilaçlar kontrendikedir.

Ensefalopati

Beta-laktam antibiyotiklerin uygulanması, konvülsiyon, konfüzyon, bilinç bozukluklarının veya hareket hastalıklarının eşlik edebileceği ensefalopati riski taşır. Bu durum, özellikle doz aşımı durumunda veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda geçerlidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 2,02 mmol (78,83 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

FENOPEN 1.200.000 I.U. film kaplı tablet bakteriyostatik kemoterapötik ajanlar/antibiyotiklerle (ör. tetrasiklinler, kloramfenikol veya sülfonamidler) kombine edildiğinde, olası antagonist etki sebebi ile aktivitesi azalabilir veya kaybolabilir.

Renal atılımın engellenmesinin sonucu olarak probenesid ile birlikte kullanım, fenoksimetilpenisilinin plazma ve safradaki yükselmiş ve uzamış konsantrasyonlarına sebep olabilir. İndometazin, fenilbutazon, salisilatlar veya sülfipirazon da ayrıca serum seviyesini yükseltir ve süreyi uzatır.

Metotreksat ile penisilinin birlikte kullanımı plazmadaki metotreksat miktarını ve toksik etki potansiyelini artırabilir. Bu nedenle metotreksatın plazma seviyesi takip edilmelidir.

Emilimi olmayan aminoglikozidlerle (ör. neomisin) intestinal sterilizasyon sırasında veya hemen sonrasında FENOPEN oral yolla uygulanan penisilin absorpsiyonu azalabilir.

FENOPEN ile oral kontraseptifler eş zamanlı kullanıldığında; hormonal kontraseptiflerin etkinliğinde göz ardı edilemeyecek bir azalma olur. Bu yüzden hormonal olmayan kontraseptif kullanımı önerilir.

Penisilinlerin oral antikoagülanlarla birlikte kullanımı (örn., K vitamini antagonistleri), uzamış protrombin zamanı/yüksek INR (uluslararası normalize oran) değerleri ile sonuçlanabilir.

Penisilin preparatlarıyla tedavi sırasında, non-enzimatik idrar şekere tayini ve ürobilinojen testleri yanlış sonuç verebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

FENOPEN ile oral kontraseptifler eş zamanlı kullanıldığında; hormonal kontraseptiflerin etkinliğinde göz ardı edilemeyecek bir azalma olur. Bu yüzden hormonal olmayan kontraseptif kullanımı önerilir.

Gebelik dönemi:

İnsanlarda bugüne kadar yapılan çalışmalar, fenoksümetilpenisilin fetüs üzerinde herhangi bir zararlı etkisi olmadığını göstermiştir. Deneysel çalışmalarda, embriyotoksisiteyi gösteren bir bulguya rastlanmamıştır. Bugüne kadar fenoksümetilpenisilin hiçbir türde zararlı etki göstermediğinden doğru endikasyonda FENOPEN, gebeliğin herhangi bir aşamasında kullanılabilir.

Laktasyon dönemi:

Bugüne kadar fenoksümetilpenisilin hiçbir türde zararlı etki göstermediğinden doğru endikasyonda FENOPEN, laktasyonun herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Fenoksümetilpenisilin anne sütüne geçmektedir. Anne sütündeki konsantrasyonun maksimum seviyesi, maksimum serum konsantrasyonun yaklaşık %50'si kadardır. Laktasyon döneminde kullanılan FENOPEN, infantlarda diyareye ve mukoz membranlarda maya kolonizasyonuna neden olabilir. Emziren annelerde dikkatle kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Fenoksümetilpenisilin üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Beta-laktam antibiyotiklerin uygulanması ensefalopati riski taşır. Uyuşukluk, baş dönmesi veya titreme gibi nörolojik yan etkiler ortaya çıkarsa, hasta araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers etkiler MedDRA sistemine 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

Bilinmiyor: Dirençli bakteri veya mantarlarla süperenfeksiyon (bkz. bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Granülositopeni, agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar, hemolitik anemi, eozinofili veya miyelosüpresyona bağlı olarak meydana gelen eritrosit sayısında azalma. Bu değişiklikler geri dönüşümlüdür

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Yaygın: Çoğunlukla deri reaksiyonu olan alerjik reaksiyonlar (ör. deri döküntüleri, kaşıntı, ürtiker).

Hızlı ilerleyen tipte bir ürtiker reaksiyonu genellikle gerçek bir penisilin alerjisinin göstergesidir ve tedavinin kesilmesini gerektirir.

Çok seyrek: 6-amino-penisillanik asit grubuna olan duyarlılıktan dolayı meydana gelen ciddi alerjik reaksiyonlar (ilaç ateşi, artralji, anjiyoödem, larenks ödemi, bronkospazm, çarpıntı, dispne, serum hastalığı, alerjik vaskülit, Stevens-Johnson Sendromu gibi ciddi büllöz deri reaksiyonları, toksik epidermal nekroliz ve hayatı tehdit edebilecek kan basıncında düşüş gibi).

Bilinmiyor: Herxheimer reaksiyonu (bkz. bölüm 4.4).

Tüm şiddet derecesindeki hipersensitivite reaksiyonları, anafilaktik şok bile, penisilin oral uygulanmasından sonra da gözlenebilir. Oral uygulamadan sonra intravenöz ve intramusküler uygulamaya göre daha az sıklıkla ortaya çıkan şiddetli anafilaktoid reaksiyonlar, uygun acil önlemler gerektirebilir (bkz. bölüm 4.4).

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aseptik menenjit.

Beta-laktam antibiyotiklerin uygulanması, konvülsiyon, konfüzyon, bilinç bozukluğu veya hareket hastalıkları ile birlikte olabilen ensefalopati riski taşır. Bu durum özellikle doz aşımı durumunda veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda geçerlidir. Fenoksimetilpenisilin ile tedavi sırasında uyku hali, baş dönmesi, titreme, ajitasyon, baş ağrısı, huzursuzluk, ilgisizlik, kayıtsızlık ve umursamazlık gibi nörolojik yan etkiler bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, iştah kaybı, mide ağrısı, epigastrium bölgesinde dolgunluk, karın ağrısı, şişkinlik, yumuşak dışkı, diyare ve bazen hemorajik. Bu yan etkiler genellikle orta şiddettedir ve tedavi sırasında ya da tedavi kesildikten sonra azalır.

Seyrek: Siyah tüylü dil gelişimi

Çok seyrek: Genellikle *Clostridium difficile*'nin neden olduğu psödomembranöz enterokolit (bkz. bölüm 4.4), dişlerin renginde geçici solukluk.

Bilinmiyor: Ağızda geçici kuruluk ve tat alma bozukluğu.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüleri (egzantem) ve başta ağız bölgesinde olmak üzere (glossit, stomatit) müköz zarlarda inflamasyon.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit.

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'ne (TUFAM) 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

Fenoksimetilpenisilin toksisitesi düşüktür ve geniş bir terapötik aralığa sahiptir.

Çoklu terapötik dozun tek seferde oral olarak alımı sonucu, diğer penisilinlerde olduğu gibi fenoksimetilpenisilin akut toksisitesi görülmemiştir.

Beta-laktam antibiyotiklerin uygulanması, özellikle aşırı doz durumunda veya bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda ensefalopati riski taşır.

Doz aşımı için tedavinin kesilmesi dışında özel önlemler gerekmemektedir. Fenoksimetilpenisilin hemodiyaliz ile elimine edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta-laktamaza duyarlı penisilinler
ATC kodu: J01CE02

Etki mekanizması:

FENOPEN'in etki mekanizması penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) blokajı ile (ör. transpeptidaz) bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe etmesine (proliferasyon fazında) dayanır. Bu olay bakterisidal etki ile sonuçlanır.

Farmakokinetik ve farmakodinamik arasındaki ilişki:

Etkililik, temel olarak ilaç seviyesinin patojen MİK değerini aşması süresince geçen zamana bağlıdır.

Direnç mekanizmaları

Fenoksimetilpenisiline karşı direnç aşağıdaki mekanizmalara dayanabilir:

- Beta-laktamazlar ile inaktivasyon: Fenoksimetilpenisilin beta-laktamazlara dirençli değildir ve bu nedenle beta-laktamaz üreten bakterilere (örn. stafilokok ya da gonokoklar) karşı etkili değildir.
- Fenoksimetilpenisilin için PBP'lerin azalmış affinitesi: Pnömonokoklar ve diğer streptokoklardan bazılarında karşı kazanılmış direnç, mutasyona yol açan mevcut PBP değişikliklerine dayanır. Ek PBP oluşumundan kaynaklanan metisiline (okzasilin) dirençli stafilokokların direnci de ek PBP'lerin oluşumu ve azalmış fenoksimetilpenisilin affinitesinden kaynaklanır.
- Gram-negatif bakteri hücre dışı duvarından fenoksimetilpenisilin yetersiz penetrasyonu PBP'lerin yetersiz inhibisyonu ile sonuçlanabilir.
- Eflüks pompaları fenoksimetilpenisilini aktif olarak hücre dışına atabilir.

Fenoksimetilpenisilin ile diğer penisilinler ve sefalosporinler arasında kısmi ya da tam çapraz direnç vardır.

Kırılma noktaları:

Olağan seyreltme serileri kullanılarak benzilpenisilin ile fenoksimetilpenisilin duyarlılığı test edilmiştir. Duyarlı ve dirençli patojenler için aşağıdaki minimum inhibitör konsantrasyonları belirlenmiştir:

EUCAST [Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Avrupa Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)] kırılma noktaları

Patojen	Duyarlı	Dirençli
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,12 mg/L	> 0,12 mg/L
<i>Streptococcus</i> spp. (A, B, C, G grupları)	≤ 0,25 mg/L	> 0,25 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L
Viridans grup streptokok	≤ 0,25 mg/L	> 2 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/L	> 0,25 mg/L
Gram-negatif anaeroblar	≤ 0,25 mg/L	> 0,5 mg/L
Gram-pozitif anaeroblar	≤ 0,25 mg/L	> 0,5 mg/L

Almanya'da edinilen direnç prevalansı:

Ayrı türlerin edinilen direnç prevalansı lokasyon ile zaman içinde değişebilir.

Bu nedenle –özellikle de ciddi enfeksiyonların uygun şekilde tedavi edilebilmesi için- direnç durumu ile ilgili bölgesel verilere gereksinim vardır. Bölgesel direnç nedeniyle fenoksimetilpenisilin etkili olmayacağı önerilmesi halinde, uzman tedavi görüşüne

başvurulmalıdır. Özellikle ciddi enfeksiyon geçiren veya tedavinin başarısız olduğu hastalarda mikrobiyolojik tanı –patojenin ve fenoksimetilpenisiline duyarlılığının doğrulanması- önerilir.

Almanya’da ulusal direnç izleme projeleri ve çalışmalarından elde edilen son 5 yıllık veriler temelinde edinilen direnç prevalansı aşağıdaki gibidir (Ocak 2017):

Genelde duyarlı türler
<i>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</i>
<i>Actinomyces israelii</i> ⁰
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ⁰
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ⁰
<i>Gardnerella vaginalis</i> ⁰
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp. <i>equisimilis</i> ⁰ (Grup C ve G streptokoklar)
"Viridans" grubu streptokoklar ^{0,^}
<i>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> ⁰
<i>Eikenella corrodens</i> ^{0,\$}
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{\$}
<i>Anaerobik mikroorganizmalar</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ⁰
<i>Clostridium tetani</i> ⁰
<i>Fusobacterium</i> spp. ⁰
<i>Peptoniphilus</i> spp. ⁰
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ⁰
<i>Veillonella parvula</i> ⁰
<i>Diğer mikroorganizmalar</i>
<i>Treponema pallidum</i> ⁰
Edinilmiş direncin kullanımda sorun yaratabileceği türler
<i>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^{\$}
Doğal olarak dirençli türler
<i>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>

<i>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</i>
Bütün <i>Enterobacteriaceae</i> türleri
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobik mikroorganizmalar</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Diğer mikroorganizmalar</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp

⁰Tablo hazırlandığı sırada güncel veriler bulunmamaktaydı. Duyarlılık daha önceki literatür, standart çalışmalar ve tedavi önerileri doğrultusunda tahmini olarak değerlendirilmiştir.

^{\$} İzolatların çoğunun doğal duyarlılığı orta düzeydedir.

⁺ En az bir bölgedeki direnç oranı %50'nin üzerindedir.

[^] Heterojen streptokok türlerinin ortak adı. Direnç oranı mevcut streptokok türlerine bağılık olarak değişkenlik gösterebilir

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Açıkça bahsedilmedikçe aşağıdaki ifadeler özellikle fenoksümetilpenisilin potasyum için uygulanır. Aside direnci nedeniyle fenoksümetilpenisilin mide geçişi sırasında herhangi bir kaybı olmadan bağırsağın üst kısımlarında emilir. Emilim yaklaşık %60'tır. Emilim oranı formülasyona da bağlıdır. Katı farmasötik formları, oral çözelti/oral süspansiyon için granüllerden daha kolay kullanılır. Emilim, eş zamanlı yiyecek alımı ile azalır. Maksimum serum konsantrasyonlarına yaklaşık 30-60 dakika sonra ulaşır. 0,4 g, 1 g, 2 g ve 3 g penisilin V oral uygulamasını takiben, ortalama pik konsantrasyonları 6,1; 15; 26,3 ve 35,5 mg/L'dir. 0,12 ile 3 g arasındaki doz aralığında doz seviyesi ile eğri altında kalan alan (EAA) arasında neredeyse doğrusal bir ilişki vardır.

Dağılım:

Fenoksümetilpenisilin dokularda kolaylıkla yayılır ve organ ve vücut sıvılarının çoğunda terapötik etkili konsantrasyona ulaşır. Beyin zarı iltihabı durumunda bile, fenoksümetilpenisilin serebrospinal sıvıya sınırlı miktarda geçer.

Fenoksümetilpenisilin yaklaşık %75 ± 14 oranında serum proteinine bağlanır ve böylece %48'de benzilpenisilin bağlanmasından daha yüksektir. Belirgin dağılım hacmi 15,3 ± 1,17 litre arasındadır.

Plasenta boyunca geçiş/anne sütüne geçme

Yirmi dokuz gebe kadına doğum sırasında fenoksümetil penisilin verilmiştir. Maternal kanda fetal kan seviyesi %44 konsantrasyonda idi. Amniyotik sıvıda ölçülen seviye, maternal plazmada olanların %58'i idi. Tek doz fenoksümetilpenisilinden sonra, anne sütündeki plazma

konsantrasyonlarına karşılık gelen konsantrasyonların oranı 0,15 ortalama ile 0,05 ila 1,02 arasında değişmiştir. Emziren anne tarafından alınan dozun yaklaşık %0,2'si anne sütü ile bebeğe ulaşmıştır.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Dozun yaklaşık %34 ± 20'si idrarda inaktif metabolitleri şeklinde atılır (penisilloik asit gibi). Değişmeden atılan fenoksimetilpenisilin ve metabolitlerinin de atılım yolu idrardır.

Fenoksimetilpenisilin, glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon aracılığıyla elimine edilir. Uygulanan dozun %29 - 43'ü idrarda 12 saat içinde; değişmeden, mikrobiyolojik olarak aktif formda atılır. Absorbe olan miktarın tamamı ana madde ve metabolitleri şeklinde, 24 saat içinde idrarla atılır.

Serum yarı ömrü 30-45 dakikadır. Yarı ömrü doza bağlıdır. Araştırmalar yarı ömrü; 0,4 g doz uygulamadan sonra yarım saat, 3 g doz uygulamadan sonra 1,1 saat olarak göstermiştir. Yenidoğanlarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda atılım gecikir. Yapılan bir çalışmada IV uygulamanın ardından toplam fenoksimetilpenisilin klirensi yaklaşık 800 mL/dk olarak ölçülmüşken diğer bir çalışmada 476 ± 236 mL/dk kadar daha düşük bir değer bildirilmiştir.

Biyoyararlanım:

1.200.000 IU Film Kaplı Tablet ile 12 gönüllünün katılımıyla 1986 yılında yapılan bir biyoyararlanım çalışmasında, referans ürüne (alkolsüz suda çözünmüş liyofilize toz) kıyasla aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Uygulama koşulu: Aç karnına

	1.200.000 I.U. Film kaplı tablet	Alkolsüz suda çözünmüş liyofilize toz
Doruk plazma konsantrasyonu (Cmaks) [mg/l]	8,37 ± 2,56	9,85 ± 3,01
Doruk plazma konsantrasyonuna erişme süresi (tmaks) [s], (LC ile ölçülmüştür)	0,73 ± 0,29	0,77 ± 0,39
Eğri altındaki alan (EAA) [mg· saat/l]	11,76 ± 3,23	13,51 ± 4,34

EAA, Cmaks ve tmaks değerleri aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bugüne kadar fenoksimetilpenisilin ile yürütülen genotoksisite çalışmaları klinik olarak alakalı etkilere dair bir kanıt göstermemiştir.

Sıçanlarda ve farelerde yapılan uzun süreli çalışmalar, fenoksimetilpenisilinin karsinojenik potansiyeline dair bir kanıt göstermemiştir.

Çeşitli hayvan türlerinde araştırmalar, fenoksimetilpenisilinin teratojenik etkisine dair bir kanıt göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Selüloz tozu
Povidon K-30
Kolloidal anhidrus silika
Magnezyum stearat
Propilen glikol
Hidroksipropil selüloz
Hidroksipropilmetilselüloz
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 20 tabletlik Al/Al blister ambalajda, 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

2022/676

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.11.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ