

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATOKSİLİN® 500 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül, 500 mg amoksisiline eşdeğerde 574 mg* amoksisilin trihidrat içerir.

*: 871 mikrogram/miligram potens üzerinden hesaplanmıştır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeleri için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Şeftali rengi gövde ve bordo kep kapsül içinde beyaza yakın renkte toz görünümündedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ATOKSİLİN, yetişkinlerde ve çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir;

- Akut bakteriyel sinüzit
- Akut otitis media
- Akut streptokokal tonsilit ve farenjit
- Akut kronik bronşit alevlenmesi
- Toplum kaynaklı zatürre
- Akut sistit
- Gebelikte asemptomatik bakteriüri
- Akut piyelonefrit
- Tifo ve paratifoid ateş
- Selülit ile yayılan diş apsesi
- Prostetik eklem enfeksiyonları
- Peptik (duodenal ve gastrik) ülser hastalığında
- *Helicobacter pylori* eradikasyonu
- Lyme hastalığı

ATOKSİLİN ayrıca endokardit profilaksisinde endikedir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ile ilgili resmi kılavuzlara dikkat edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Tek bir enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılacak ATOKSİLİN 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, enfeksiyon 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	Her 8 saatte bir 250 mg ila 500 mg veya her 12 saatte bir 750 mg ila 1000 mg
Gebelikte asemptomatik bakteriüri	
Akut piyelonefrit	
Selülit ile yayılan diş absesi	
Akut sistit	Ciddi enfeksiyonlar için her 8 saatte bir 750 mg ila 1000 mg
Akut sistit	Akut sistit bir gün için günde iki kez 3000 mg ile tedavi edilebilir.
Akut otitis media Akut streptokokkal tonsillit ve farenjit Kronik bronşit akut alevlenmeler	Her 8 saatte bir 500 mg, her 12 saatte bir 750 mg ila 1000 mg Ağır enfeksiyonlar için 10 gün boyunca her 8 saatte bir 750 mg ila 1000 mg
Topluluk kökenli pnömoni	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1000 mg
Tifo ve paratifo ateşi	Her 8 saatte bir 500 mg ila 2000 mg
Prostetik eklem enfeksiyonları	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1000 mg
Endokarditin 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 iki 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 endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir.	

<40 kg ağırlığındaki çocuklar

Çocuklar, ATOKSİLİN kapsül, tablet veya süspansiyon ile tedavi edilebilir.

6 aylıktan küçük çocuklar için ATOKSİLİN süspansiyon önerilmektedir.

40 kg ve üzeri vücut ağırlığına sahip çocuklara erişkin dozları 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 piyelonefrit	
Selülit ile yayılan diş absesi	
Akut streptokokal tonsilit ve farinjit	Bölünmüş dozlar halinde 40 ila 90 mg/kg/gün*
Tifo ve paratifo ateşi	Üç bölünmüş doz halinde 100 mg/kg/gün
Endokarditin profilaksisi	50 mg/kg oral yolla, tek doz prosedürden 30 ila 60 dakika önce
Lyme hastalığı (bkz. bölüm 4.4)	Erken evre: 10 ila 21 gün boyunca, üç bölünmüş doz halinde 25 ila 50 mg/kg/gün Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca, üç bölünmüş doz halinde 100 mg/kg/gün
⁺ Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir. * İki kez günlük doz rejimleri sadece doz üst sınırda olduğunda dikkate alınmalıdır.	

Yaşlılarda

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

Böbrek yetmezliği

GFR (ml / dak)	Yetişkinler ve çocuklar \geq 40 kg	Çocuklar <40 kg [#]
30'dan büyük	Ayarlama gerekmemektedir.	Ayarlama 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 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.

Uygulama şekli

ATOKSİLİN oral kullanım içindir.
ATOKSİLİN absorpsiyonu yiyecekler ile bozulmaz.
Kapsül açılmadan, oral yoldan bir badak su ile yutularak kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekmez. Kreatinin klirensi < 30 mL/dak altında olan şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip hastalarda yüksek dozlar kullanılmamalıdır. Kreatinin klirensi 10-30 mL/dak arasında olan hastalarda enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak her 12 saatte bir 500 veya 250 mg dozlar kullanılmalıdır. 10 mL/dak altında kreatinin klirensine sahip hastalarda enfeksiyonun şiddetine göre 500 veya 250 mg dozlar her 24 saatte bir uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz hastaları, enfeksiyonun şiddetine göre her 24 saatte bir 500 veya 250 mg ATOKSİLİN kullanmalıdır. Diyaliz sırasında ve diyaliz bitiminde ek dozlar almaları gerekir.

Böbrek yetmezliği olan, 40 kg altındaki pediatrik hastalarda;

Kreatinin klirensi (mL/dak)	Doz	Uygulama sıklığı
10 – 30 mL/dak	15 mg/kg	günde iki kez (maksimum 500 mg, günde 2 kez)
< 10 mL/dak	15 mg/kg	günde bir kez (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 ATOKSİLİN 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

ATOKSİLİN, amoksisiline, içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine ve penisiline aşırı duyarlılığı (Hipersensitivite) olanlarda kontrendikedir.

Sefalosporinler gibi diğer beta-laktam antibiyotiklerle muhtemel çapraz duyarlılığa dikkat edilmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Herhangi bir penisilin antibiyotik ile tedaviye başlanmadan önce penisilinlere, sefalosporinlere veya diğer beta-laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları konusunda dikkatli bir araştırma yapılmalıdır.

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların penisilin aşırı duyarlılık öyküsü olan kişilerde ve atopik kişilerde ortaya çıkması daha olasıdır. Alerjik bir reaksiyon oluşursa, amoksisilin tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Duyarlı olmayan mikroorganizmalar

Amoksisilin, patojen daha önce belirlenmemişse ve duyarlı olduğu bilinmediği veya patojenin amoksisilin ile tedavi için uygun olacağı çok yüksek bir ihtimal olmadığı sürece, bazı enfeksiyon tiplerinin tedavisi için uygun değildir (bakınız Bölüm 5.1). Bu durum özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve kulak, burun ve boğazda ciddi enfeksiyonları olan hastaların tedavisi düşünüldüğünde uygulanır.

Konvülsiyonlar

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yüksek doz alanlarda veya yatkinlaştırıcı faktörlere sahip hastalarda (ör. nöbet, tedavi edilen epilepsi veya meninjiyal hastalıkların öyküsü) konvülsiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, yetmezliğin derecesine bağlı olarak doz ayarlaması yapılmalıdır (bakınız Bölüm 4.2)

Deri reaksiyonları

Püstül ile ilişkili ateşli genelleşmiş bir eritem tedavisinin başlangıcında ortaya çıkan akut genelleşmiş ekzantemöz püstülozun bir belirtisi olabilir (AEGP, bakınız Bölüm 4.8). Bu reaksiyon amoksisilin kesilmesini gerektirir ve herhangi bir sonraki uygulama kontrendikedir.

Enfeksiyöz mononükleoz şüphesi varsa, amoksisilin kullanılmasının ardından morbilliform döküntü oluşumu bu durumla ilişkilendirildiğinden amoksisilin kullanımından kaçınılmalıdır.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu, Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisinin ardından görülmüştür (bakınız Bölüm 4.8). Bu durum amoksisilinin Lyme hastalığına neden olan bakteriler, *Borrelia burgdorferi* spiroketi, üzerindeki doğrudan bakterisidal aktivitesinden dolayı kaynaklanır. Hastalara, bunun Lyme hastalığının antibiyotik tedavisinin yaygın ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir sonucu olduğu konusunda güvence verilmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı büyümesi

Uzun süreli kullanım nadiren duyarlı olmayan organizmalarda aşırı büyümeye neden olabilir. Neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla birlikte antibiyotikle ilişkili kolit bildirilmiştir ve hafiften hayatı tehdit edici şiddete kadar değişebilir (bakınız Bölüm 4.8). Bu nedenle, bu teşhisi, herhangi bir antibiyotik uygulaması sırasında veya sonrasında ishal ile başvuran hastalarda değerlendirmek önemlidir. Antibiyotikle ilişkili kolit ortaya çıkarsa, amoksisilin derhal kesilmeli, bir doktora danışılmalı ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır. Anti-peristaltik tıbbi ürünler bu durumda kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer ve hematopoetik fonksiyonların dahil olduğu organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Yüksek karaciğer enzimleri ve kan sayımında değişimler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8)

Antikoagülanlar

Amoksisilin alan hastalarda nadiren protrombin süresinin uzaması bildirilmiştir. Antikoagülanlar eşzamanlı olarak reçete edildiğinde uygun izleme yapılmalıdır. İstenen antikoagülasyon seviyesini korumak için oral antikoagülan dozunda ayarlamalar gerekli olabilir (bakınız Bölüm 4.5 ve 4.8).

Kristalüri

İdrar çıkışı azalan hastalarda, özellikle parenteral tedavi ile nadiren kristalüri gözlenmiştir. Amoksisilinin yüksek dozda uygulanması sırasında, amoksisilin kristalürisi ihtimalinin azaltılması için yeterli sıvı alımı ve idrar çıkışını sürdürmek önerilir. Mesane kateteri olan hastalarda, düzenli olarak açıklık kontrolü yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 4.9)

Laboratuvar testi etkileşimleri

Amoksisilinin yüksek serum ve idrar düzeylerinde artışın bazı laboratuvar testlerini etkilemesi muhtemeldir. Amoksisilinin yüksek idrar konsantrasyonu nedeniyle, kimyasal yöntemlerle yanlış pozitif okumalar yaygındır.

Amoksisilin tedavisi sırasında idrarda glukoz testi yapılırken enzimatik glukoz oksidaz metotlarının kullanılmalısı önerilmektedir.

Amoksisilin varlığı hamile kadınlarda östriol sonuçlarını bozabilir.

Yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Uyarı gerektiren yardımcı madde içermemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesidin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir. Probenesid, amoksisilinin renal tübül 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 riskini artırır.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler ve diğer bakteriyostatik ilaçlar amoksisilin bakterisidal etkileri ile etkileşebilir.

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 amoksisilin 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).

Metotreksat

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

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 ATOKSİLİN dozu, 30 mg/kg/gündür ve 12 saat ara ile iki eşit doza bölünerek uygulanır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

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. (Bakınız bölüm 4.5)

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.

Fareler ve sıçanlarla yapılan çalışmalarda, insanlarda kullanılan dozun 10 kat yüksek dozlarıyla bile herhangi bir teratojenik etki saptanmamıştır. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabı tam olarak

yansıtmayacağından gebelikte ancak açıkça gerekliyse kullanılmalıdır.

Oral ampisilin sınıfı antibiyotikler doğum sırasında zayıf emilirler. Kobay çalışmalarında ampisilin i.v. kullanımının uterus tonüsünde hafif bir azalmaya neden olduğu ve kontraksiyonların sıklığını azalttığı, ancak kontraksiyonların gücünü ve süresini hafifçe artırdığı gözlenmiştir. Amoksisilin insanlarda doğum sırasında ani veya gecikmiş istenmeyen etkilere neden olup olmadığı veya forseps ya da diğer obstetrik girişim olasılığını ya da yeni doğanın resüsitasyon gereksinimini artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Penisilinlerin insan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Emziren annelerde amoksisilin kullanımı bebekte duyarlılığa yol açabilir. Emziren annelerde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ATOKSİLİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ATOKSİLİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amoksisilin insanlarda fertilite üzerine etkileri ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde olumsuz bir etkisi saptanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir (ör. alerjik reaksiyonlar, sersemlik, konvulsiyonlar) (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); 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 dönüşümlü lökopeni (şiddetli nötropeni ya da agranülositozis içeren), geri dönüşümlü trombositopeni, hemolitik anemi, kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama (bakınız Bölüm 4.4.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyonötik ödem, anafilaksi, serum hastalığı ve aşırı duyarlı vaskülit içeren şiddetli alerjik reaksiyonlar

Bilinmiyor: Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hiperkinezi, baş dönmesi, konvülsiyonlar (bakınız Bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar

Klinik deneme bilgileri

Yaygın: Bulantı, diyare,

Yaygın olmayan: Kusma,

Pazarlama sonrası bilgiler

Çok seyrek: Antibiyotik ilişkili kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik koliti içeren, bakınız Bölüm 4.4), dilde siyah tüylü görünüm ve yüzeysel dış diskolorasyonu#

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık, AST ve/veya ALT değerlerinde hafif artış

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Klinik deneme bilgileri

Yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Ürtiker ve kaşıntı

Pazarlama sonrası bilgiler

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, büllöz ve eksfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz. (AGEP) (bakınız Bölüm 4.4) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi deri reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: interstisiyel nefrit, kristalüri (bakınız Bölüm 4.4 ve 4.9 doz aşımı)

*Bu etkilerin görülme sıklığı, Amoksisilin alan yaklaşık 6.000 erişkin ve pediatrik hastayı içeren klinik çalışmalardan elde edilmiştir.

#Yüzeysel dış diskolorasyonu çocuklarda bildirilmiştir. Genellikle dış fırçalama ile temizlenen diskolorasyonun iyi ağız hijyeni ile önlenbilir.

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 ishal gibi) ve sıvı ve elektrolit dengelerinin bozulması belirgin olabilir. Bazı vakalarda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalüri gözlenmiştir. Böbrek fonksiyon bzuokluğu olan hastalarda veya yüksek dozla tedavi edilenlerde konvülsiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)

Zehirlenme 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: Geniş spektrumlu penisilinler ATC kodu: J01CA04

Etki mekanizması:

Amoksisilin, bakteri hücre duvarının bütünleyici bir yapısal bileşeni olan peptidoglikanın biyosentetik yolunda bulunan bir veya daha fazla enzimi (genellikle penisilin bağlayan proteinler, PBP'ler olarak adlandırılır) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu, genellikle hücre parçalanması ve ölümü ile takip edilen hücre duvarının zayıflamasına yol açar.

Amoksisilin, dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından degradasyona karşı duyarlıdır ve dolayısıyla tek başına amoksisilin aktivite spektrumu, bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

Farmakokinetik/farmakodinamik etkileşimler

Minimum inhibitör konsantrasyonun üzerindeki zaman (T>MİK), amoksisilin etkinliğinde major belirleyici olarak kabul edilmektedir.

Direnç mekanizması

Amoksisiline direnç mekanizmaları şunlardır:

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

Bakterilerin veya akış pompası mekanizmalarının geçirmezliği, özellikle gram negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Sınır değeri

Amoksisilin için MİK sınır değeri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi'nin (EUCAST) 5.0 versiyonuna göre verilmiştir.

Organizmalar	MİK sınır değeri (mg/L)	
	Duyarlı ≤	Dirençli >
Enterobakterler	8 ¹	8
<i>Stafilokok</i> türleri	Not ²	Not ²
<i>Enterococcus</i> türleri ³	4	8
<i>Streptococcus</i> A, B, C ve G grupları	Not ⁴	Not ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not ⁵	Not ⁵
Viridans grup streptokok	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
<i>Clostridium difficile</i> dışındaki gram pozitif anaerobikler	4	8
Gram negatif anaerobikler ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Türlerle ilgili olmayan sınır değerler	2	8

¹ Yabani tip Enterobakterler, aminopenisilinlere duyarlı olarak kategorize edilir. Bazı ülkeler, yabani tip *E. coli* ve *P. mirabilis* izolatlarını ortada sınıflandırmayı tercih etmektedir. Bu durumda, MİK sınır değeri $S \leq 0,5$ mg / L kullanılır.

² Çoğu stafilkok amoksisiline dirençli penisilinaz üretmektedir. Bazı istisnalar dışında metisilin dirençli izolatlar beta-laktam ajanlara karşı dirençlidir.

³ amoksisilin duyarlılığı ampisilinden çıkarılabilir.

⁴ Streptokok A, B, C ve G gruplarının penisilinlere duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılığından çıkarılabilir.

⁵ Sınır değeri sadece menenjit dışı izolatlar ile ilgilidir. Ampisiline karşı orta düzeyde kategorize edilen izolatlar için amoksisilin ile tedaviden kaçınılmalıdır. Duyarlılık, ampisilinin MİK değerinden çıkarılabilir.

⁶ Sınır değerlerinde intravenöz uygulama esas alınmıştır. Beta-laktamaz pozitif izolatlar dirençli olarak bildirilmelidir.

⁷ Beta laktamaz üreticileri dirençli olarak bildirilmelidir.

⁸ Amoksisilin duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılığından çıkarılabilir.

⁹ Sınır değerlerinde, yabani tipleri duyarlılığı azaltılmış olanlardan ayırt etmeyi sağlayan epidemiyolojik sınır değerler (ECOFFs) esas alınmıştır.

¹⁰ Türlerle ilgili olmayan sınır değerlerde günlük 3 veya 4 kez en az 0,5 g (1,5 – 2 g/gün) dozlar esas alınmıştır.

Direncin yaygınlığı, seçilen türler için coğrafi olarak ve zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde, dirençle ilgili yerel bilgiler istenebilir. Yerel direnç prevalansı söz konusu olduğunda, ajanın en azından bazı enfeksiyon türlerinde yararlılığı olduğu düşünüldüğünde, uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Mikroorganizmaların Amoksisiline karşı *in vitro* duyarlılığı

Genellikle Duyarlı Türler

Gram pozitif aeroblar

Enterococcus faecalis

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

Listeria monocytogenes

Direnç Kazanması problem olabilecek türler

Gram negatif aerobler

Escherichia coli

Haemophilus influenza

Helicobacter pylori
Proteus mirabilis
Salmonella typhi
Salmonella paratyphi
Pasteurella multocida

Gram pozitif aeroblar
Koagülaz negatif stafilokok
Staphylococcus aureus[£]
Streptococcus pneumoniae
Viridans grup streptokok

Gram pozitif anaeroblar
Clostridium türleri

Gram negatif anaeroblar
Fusobacterium türleri

Diğer
Borrelia burgdorferi

Kendiliğinden dirençli organizmalar †

Gram pozitif aeroblar
Enterococcus faecium[†]

Gram negatif aerobler
Acinetobacter türleri
Enterobacter türleri
Klebsiella türleri
Pseudomonas türleri

Gram negatif anaeroblar
Bacteroides türleri (*Bacteriodes fragilis* suşları dirençli olabilir)

Diğer
Chlamydia türleri
Mycoplasma türleri
Legionella türleri

† Edinilmiş direnç mekanizması yokluğunda doğal orta düzeyde duyarlılık

£ Neredeyse tüm *S.aureus* suşları penisilinaz üretimi nedeniyle amoksisiline karşı dirençlidir. Ayrıca metisiline dirençli tüm suşlar da amoksisiline dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Amoksisilin, fizyolojik pH'ta sulu çözelti içerisinde tamamen ayrışır. Oral yolla uygulandığında hızlı ve iyi bir şekilde emilir. Oral alımı takiben amoksisilin biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir. En yüksek plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre (Tmaks) yaklaşık bir saattir.

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

Cmaks (mcg/ml)	Tmaks * (saat)	EAA (0-24s) (mcg.s/ml)	T ½ (saat)
3,3 ± 1,12	1,5 (1-2)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Medyan (aralık)			

250 ila 3000 mg aralığında, biyoyararlanım doza oranla doğrusaldır (Cmaks ve EAA olarak ölçülür). Emilimi, aynı anda gıda alımından etkilenmez.

Amoksisilin uzaklaştırılması için hemodiyaliz kullanılabilir.

Dağılım:

Toplam plazma amoksisilin yaklaşık %18'i proteinlere bağlanır ve görünen dağılım hacmi yaklaşık 0,3 ila 0,4 l/kg'dır.

Intravenöz uygulamanın ardından safra kesesinde, karın dokusunda, deri, yağ, kas dokularında, sinovyal ve periton sıvılarında, safra ve iltihap içerisinde amoksisilin bulunmuştur. Amoksisilin beyin omurilik sıvısında yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarından, ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Amoksisilin, çoğu penisilin gibi, anne sütünde de tespit edilebilir (bakınız Bölüm 4.6).

Amoksisilin 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:

Amoksisilin ana eliminasyon yolu böbreklerdir.

Amoksisilin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klirens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 litre/saattir. Tek bir 250 mg veya 500 mg doz amoksisilin uygulanmasından sonraki ilk 6 saat boyunca, idrarda yaklaşık %60 ila %70 oranında amoksisilin değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda 24 saatlik bir sürede amoksisilin idrarla atılım miktarının %50-85 olduğu bulunmuştur.

Eşzamanlı probenesid kullanımı amoksisilin atılımını geciktirmektedir (bkz. bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş

Amoksisilin elminasyon yarılanma ömrü 3 ay ila 2 yaş arası çocuklar ve daha büyük çocuklar ile yetişkinlik için benzerdir. Bir haftalık çok küçük çocuklar için (erken doğmuş bebekler dahil), uygulama aralığı böbrek elminasyon yolunun olgunlaşmamasına bağlı olarak ikiye geçmemelidir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma ihtimali daha fazla olduğundan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Böbrek fonksiyonunun izlenmesi faydalı olabilir.

Cinsiyet

Sağlıklı erkek ve kadınlarda oral yoldan amoksisilin uygulanmasını takiben, cinsiyetin amoksisilin farmakokinetiği üzerine önemli bir etkisi görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin total serum klirensi de azalır (bakınız Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz dikkatle belirlenmeli ve karaciğer işlevleri düzenli aralıklarla izlenmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Amoksisilin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun dönem çalışmalar yapılmamıştır. Tek başına amoksisilin mutajenik potansiyeli de değerlendirilmemiştir. Amoksisilin klavulanatla yapılan testler sonucu elde edilen bilgiler mevcuttur. Amoksisilin klavulanat, bakteriyel mutasyon yönteminde ve maya gen dönüştürme yönteminde mutajenite göstermemiştir. Fare lenfoma yönteminde zayıf pozitif bulunmuştur. Fakat bu yöntemdeki artmış mutasyon sıklıkları hücrelerin hayatta kalımının azalmasıyla birlikte. Amoksisilin klavulanat fare mikronukleus testinde ve farelerdeki dominant letal yöntemde negatif bulunmuştur. Potasyum klavulanat, tek başına Ames bakteriyel mutasyon yönteminde ve fare mikronukleus testinde değerlendirilmiş ve her iki yöntemde de negatif sonuçlar elde edilmiştir. Sıçanlarla yapılan multi-jenerasyon üreme çalışmalarında, 500 mg/kg'a kadar olan dozlarda (mg/m² başına insan dozunun yaklaşık 3 katı) insan fertilitte bozukluğu veya diğer üremeyle ilgili yan etkilere rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearate
Kapsül içeriği:

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 kapsüllük Al/Al blister ambalajlarda, 10 blister şeklindedir.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. VE TİC. A.Ş.
Acıbadem, Köftüncü Sokak No: 1 34718
Kadıköy / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2017/408

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ