KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAMOKS® BID 875 mg/125 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablette; 875 mg amoksisiline eşdeğer 980 mg amoksisilin trihidrat DC (buzağı kaynaklı) ve 125 mg klavulanik aside eşdeğer 151,15 mg potasyum klavulanat olarak içerir.

Yardımcı madde:
Kroskarmeloz sodyum 92,8 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet
Beyaz, beyazımsı bir yüzü KF harfi baskılı diğer yüzü çentikli film kaplı oblong tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar
KLAMOKS, yetişkinler ve çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bk. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları: ör. akut bakteriyel sinüzit (uygun tanı ile teşhis edilen), akut otitis media, tekrarlayan tonsillit.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: ör. kronik bronşitin akut alevlenmeleri (uygun tanı ile teşhis edilen), toplum kökenli pnömoni
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: ör. sistit, piyelonefrit
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Özellikle selülit, hayvan ısırmaları
- Dental Enfeksiyonlar: Yaygın selülit ile birlikte şiddetli diş apseleri
- Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Özellikle Osteomiyelit.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkında resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Dozlar, her bir bileşen olarak belirtilen dozlar dışında, amoksisilin/klavulanik asit içeriğine göre tanımlanır.

- Bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen KLAMOKS dozu için aşağıdaki maddeler dikkate alınmalıdır:
- Beklenen patojenler ve bu patojenlerin antibakteriyel ajanlara karşı olası duyarlılıkları (bk. Bölüm 4.4)

- Enfeksiyonun ciddiyeti ve bölgesi
- Aşağıda belirtildiği gibi hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu

Gerektiğinde KLAMOKS'un alternatif formlarının (ör. daha yüksek dozlarda amoksisilin sağlayan ve/veya farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları içerenlerin) kullanılması düşünülmelidir (bk. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Yetişkinler ve ≥40 kg olan çocuklar için bu KLAMOKS formülü, aşağıda önerildiği gibi günde iki kez uygulandığında toplam 1750 mg amoksisilin/250 mg klavulanik asit sağlarken, günde üç kez uygulandığında 2625 mg amoksisilin/375 mg klavulanik asit sağlamaktadır.

<40 kg olan çocuklar için bu KLAMOKS formülü, aşağıda önerildiği gibi uygulandığında maksimum günlük 1000-2800 mg amoksisilin/143-400 mg klavulanik asit dozu sağlamaktadır. Eğer günlük daha yüksek amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasından kaçınmak için başka bir KLAMOKS formunun seçilmesi önerilmektedir (bk. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavinin süresi hastanın yanıtına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (ör. osteomiyelit) daha uzun tedavi periyotları gerektirir. Tedavi, inceleme yapılmadan 14 günden fazla uzatılmamalıdır (uzatılmış tedavi için Bölüm 4.4'e bakınız).

Yetişkinler ve ≥40 kg olan çocuklar
Önerilen dozlar:
- Standart doz (tüm endikasyonlar için): günde iki kez 875 mg/125 mg doz;
- Yüksek doz (özellikle otitis media, sinüzit, alt solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları için): günde üç kez 875 mg/125 mg doz.

<40 kg olan çocuklar
Çocuklar KLAMOKS tabletleri veya süspansiyonları ile tedavi edilebilir.
Önerilen dozlar:
- iki bölünmüş doz halinde verilen 25 mg/3,6 mg/kg/gün ila 45 mg/6,4 mg/kg/gün;
- iki bölünmüş doz halinde verilen 70 mg/10 mg/kg/güne kadar dozlar bazı enfeksiyonlar için (otitis media, sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonları gibi) göz önünde bulundurulabilir.

25 kg'ın altındaki çocuklar KLAMOKS tabletleriyle tedavi edilmemelidir.

Aşağıdaki tablo, tek bir 875 mg/125 mg tablet uygulandığında 25 kg ila 40 kg ağırlığındaki çocuklarda alınan dozu (mg/kg vücut ağırlığı) göstermektedir.

Vücut ağırlığı (kg)	40	35	30	25	Tek doz önerilir (mg/kg vücut ağırlığı) (yukarıya bakınız)
Tek doz başına (1 film kaplı tablet) amoksisilin (mg/kg vücut ağırlığı)	21,9	25	29,2	35	12,5-22,5 (35'e kadar)

Tek doz başına (1 film kaplı tablet) klavulanik asit (mg/kg/vücut ağırlığı)	3,1	3,6	4,2	5	1,8-3,2 (5'e kadar)

25 kg'dan az çocuklar tercihen KLAMOKS süspansiyonu ile tedavi edilmelidir.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan yüksek amoksisilin ve klavulanik asit 7:1 formülasyonlarının dozlarına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

2 aylıktan küçük bebekler için amoksisilin ve klavulanik asit 7:1 formülasyonları için klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle bu popülasyonda doz önerileri yapılamamaktadır.

Uygulama şekli:
KLAMOKS oral kullanım içindir.
KLAMOKS potansiyel gastrointestinal intoleransı minimuma indirmek için yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Tabletler çiğnenmeden bütün olarak yutulmalıdır. Eğer gerekirse, yutma kolaylığı sağlaması açısından tabletler ikiye bölünebilir. İki yarı peş peşe, beklemeden ve çiğnenmeden yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klirensi (CrCl) 30 mL/dakikadan yüksek olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi 30 mL/dakikadan az olan hastalarda, doz ayarlaması için herhangi bir öneri bulunmadığından, amoksisilin/klavulanik asit oranı 7:1 olan KLAMOKS formlarının kullanılması önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:
Doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve hepatik fonksiyonlar belirli aralıklar ile izlenmelidir (bk. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
25 kg'ın altındaki çocuklar KLAMOKS tabletleriyle tedavi edilmemelidir. 6 yaş ve altı veya 25 kg'dan az çocuklar tercihen KLAMOKS süspansiyonu ile tedavi edilmelidir. KLAMOKS süspansiyonlar için "Kısa Ürün Bilgisi"ne bakınız.

Geriyatrik popülasyon:
Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

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

KLAMOKS, diğer beta-laktam ajanlara karşı (ör. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (ör. anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde amoksisilin/klavulanik aside bağlı sarılık/hepatik yetmezlik hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bk. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KLAMOKS ile tedaviye başlanılmadan önce geçmişte penisilin, sefalosporin veya diğer beta-laktam ajanlarına karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bk. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bk. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES) çoğunlukla amoksisilin/klavulanik asit alan çocuklarda bildirilmiştir (bk. Bölüm 4.8). DIES, alerjik deri veya solunum semptomlarının yokluğunda, başlıca semptomu uzun süreli kusma (ilaç uygulamasından 1-4 saat sonra) olan alerjik bir reaksiyondur. Diğer semptomlar karın ağrısı, diyare, hipotansiyon veya nötrofili ile birlikte lökositozdan oluşabilir. Şoka kadar ilerleyen ciddi vakalar görülmüştür. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse KLAMOKS tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

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

KLAMOKS'un bu formu, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli, olası patojenlerin yüksek riski söz konusu ise kullanıma uygun değildir. Bu form penisiline dirençli *S. pneumoniae* tedavisinde kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyonu bozuk olan ya da yüksek dozlar alan hastalarda konvülziyonlar oluşabilir (bk. Bölüm 4.8).

Amoksisilin kullanımını takiben görülen kızamık benzeri döküntü enfeksiyöz mononükleoz ile ilişkili bulunduğundan, eğer enfeksiyöz mononükleoza ilişkin bir şüphe var ise KLAMOKS tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin ile eş zamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını arttırabilir.

Uzun süreli kullanım zamanla duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir.

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize ekzantematöz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (bk. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon KLAMOKS'un bırakılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale getirir.

Amoksisilin/klavulanik asit karaciğer bozukluğu kanıtı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bk. 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 (bk. Bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar uzanabilir (bk. Bölüm 4.8). Bu sebeple, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözlendiğinde, amoksisilin/klavulanik asit tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyonu içeren organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir.

Amoksisilin/klavulanik asit alan hastalarda protrombin zamanında uzama nadiren bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gerekir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (bk. Bölüm 4.5 ve 4.8)

Böbrek yetmezliği olanlarda dozaj, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (bk. Bölüm 4.2).

Çıkan idrar miktarı azalmış hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri (akut renal hasarı da içeren) görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalürisi olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilir. Mesane kateteri bulunan hastalarda, kateterin açıklığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bk. Bölüm 4.8 ve 4.9).

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

KLAMOKS'un içindeki klavulanik asit varlığı, kırmızı hücre membranlarınca IgG ve albüminin spesifik olmayan bağlanmasına neden olarak, yalancı pozitif Coombs testine yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit alan ve daha sonra *Aspergillus* enfeksiyonunun bulunmadığı saptanan hastalarda Bio-Rad Laboratuvarları *Platelia Aspergillus* EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratuvarları *Platelia Aspergillus* EIA testi ile *Aspergillus*-dışı polisakkaridler ve polifuranozlar arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir.

Bu nedenle amoksisilin/klavulanik asit alan hastalardaki pozitif test sonuçları dikkatli yorumlanmalı ve başka tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır.

KLAMOKS, her bir tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antikoagülanlar:
Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri, etkileşim raporları olmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşılık literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen bazı hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinde seyrek olarak yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, KLAMOKS kullanımının veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (bk. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat:
Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu durum toksisitede potansiyel bir artışa neden olabilir.

Probenesid:
Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin, KLAMOKS ile birlikte kullanımı amoksisilinin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, bu durum klavulanik asit için görülmez.

Mikofenolat mofetil:
Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin ve klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin (MPA) doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir.
Doz öncesi düzeydeki değişim, genel mikofenolik asit (MPA) maruziyetindeki değişiklikleri doğru şekilde yansıtmayabilir. Bu nedenle, greft disfonksiyonunun klinik kanıtı olmadığında normalde mikofenolat mofetil dozunda bir değişiklik gerekli değildir. Bununla birlikte, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden hemen sonra yakın klinik takip yapılmalıdır.

Allopurinol:
Amoksisilin tedavisi esnasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve KLAMOKS'un birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Oral kontraseptifler:
Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi amoksisilin/klavulanik asit, bağırsak florasını etkileyebilir. Bu durum östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi amoksisilin/klavulanik asit, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle, ilave doğum kontrol yöntemi kullanılması gerekebilir.

Gebelik dönemi:
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bk. Bölüm 5.3). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler, artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir.

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, amoksisilin/klavulanik asidin profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
KLAMOKS'un 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 membranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KLAMOKS'un araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (ör. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülziyonlar) oluşabileceği ile ilgili bilgilendirilmelidir (bk. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

En çok bildirilen advers ilaç reaksiyonları ishal, bulantı ve kusmadır.

Amoksisilin ve 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 etkilerin meydana gelme sıklıklarına göre sınıflandırılması için aşağıdaki terminolojiler kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila ≥1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <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 kandidiyazis
Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni
Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama[1]

Bağışıklık sistemi hastalıkları[8]
Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vasküliti

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı
Bilinmiyor: Aseptik menenjit, geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülziyonlar[1].

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor: Kounis sendromu

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Diyare (yetişkinlerde)
Yaygın: Bulantı[2], kusma, diyare (çocuklarda)
Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü
Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit[3], İlaç kaynaklı enterokolit sendromu, akut pankreatit, siyah tüylü dil (dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması)

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: AST ve/veya ALT değerlerinde yükselme[4]

Bilinmiyor: Hepatit[5] ve kolestatik sarılık[5]

Deri ve deri altı doku hastalıkları[6]
Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker.
Seyrek: Eritema multiforme
Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, bülloz eksfoliyatif dermatit ve akut jeneralize ekzantemöz püstüller (AGEP)[1], eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem (SDRIFE) (baboon sendromu), lineer IgA rahatsızlığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (akut renal hasarı da içeren)[7]

1 bk. Bölüm 4.4

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

3 Psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bk. Bölüm 4.4).

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

5 Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bk. Bölüm 4.4).

6 Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bk. Bölüm 4.4).

7 bk. Bölüm 4.9

8 bk. 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'ne (TÜFAM) 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 ve bulguları:
Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir.
Bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bk. Bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülziyonlar görülebilir.
Amoksisilinin, çoğunlukla yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra, mesane kateterlerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bk. Bölüm 4.4).

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

KLAMOKS dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel; beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları
ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması:
Amoksisilin bakteriyel hücre çeperinin integral yapısal bir bileşeni olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentetik yolağında bir ya da daha fazla enzimi (sıklıkla penisilin bağlayan proteinler, PBP'ler olarak adlandırılan) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre çeperinin zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölüm izler.

Amoksisilin dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına amoksisilin aktivitesinin spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

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

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:
Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) üzerindeki zamanın (T>MİK) amoksisilinin etkililiğinin majör belirleyici faktörü olduğu düşünülmektedir.

Direnç mekanizmaları:
Amoksisilin/klavulanik aside direnç için başlıca iki mekanizma şunlardır:
- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon.
- Antibakteriyel ajanın hedef için afinitesini azaltan PBP'lerde değişiklik.

Bakterilerin geçirimsizliği veya geri akış pompa mekanizmaları özellikle Gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

<u>Duyarlılık kesim noktaları</u>
Duyarlılık testi için için MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonları) yorumlama kriterleri Amoksisilin/klavulanik asit için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) tarafından belirlenmiştir.
Direnç prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgi istenir. Gerektiğinde yerel direnç prevalansı enfeksiyonların en azından bazı tiplerinde ajanın faydasından şüphe edilmesine yol açacak şekilde olduğunda, uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Genellikle duyarlı türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus*[£] (metisiline duyarlı) Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* ve diğer beta hemolitik streptokoklar *Streptococcus viridans* grubu Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Capnocytophaga spp.* *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Anaerobik mikroorganizmalar *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* türleri
Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar *Enterococcus faecium*[$]
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Doğası gereği dirençli organizmalar
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Acinetobacter* türleri *Citrobacter freundii* *Enterobacter* türleri *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* türleri *Pseudomonas* türleri *Serratia* türleri *Stenotrophomonas maltophilia*

Diğer mikroorganizmalar *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetii* *Mycoplasma pneumoniae*
$Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık £ Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik aside dirençlidir. 1 Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asidin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bk. Bölüm 4.2 ve 4.4). 2 Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

KLAMOKS'un her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltide tamamen ayrışır. İki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur.

Oral uygulamayı takiben, amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık %70 oranında biyoyararlanıma sahiptir. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (t_{maks}) her durumda yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllülerde aç karnına amoksisilin/klavulanik asit 875/125 mg tabletin günde iki kere uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmiştir.

Ortalama (±SS) Farmakokinetik Parametreler					
Uygulanan etkin maddeler	Doz (mg)	C_{maks} mcg/mL)	t_{maks}*(sa)	EAA (0-24 sa.) (mcg.sa/mL)	$t_{1/2}$ (sa)
Amoksisilin					
AMK/KA 875 mg/125 mg	875	11,64 ±2,78	1,5 (1-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ±0,21
Klavulanik Asit					
AMK/KA 875 mg/125 mg	125	2,18 ±0,99	1,25 (1-2)	10,16 ±3,04	0,96 ±0,12
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit *Medyan (ortalama)					

Amoksisilin/klavulanik asit ile elde edilen amoksisilin ve klavulanik asit serum konsantrasyonları, tek başına amoksisilinin veya klavulanik asidin eşdeğer dozlarının oral yolla verilişi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerdir.

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. Amoksisilinin 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 (bk. Bölüm 4.6).

Hem amoksisilin hem de klavulanik asidin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bk. 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:
Amoksisilinin 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 amoksisilinin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asidin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin 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 (bk. Bölüm 4.5).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asidin total serum klirensi de azalır. İlaç klirensindeki azalma, amoksisilinin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilinin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeylerinin sürdürülmesini sağlamalıdır (bk. Bölüm 4.2).

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

Yaş:
Amoksisilinin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar dahil) yaşamın ilk haftasında uygulama aralığı, böbrek eliminasyon yolunun gelişmemiş olması nedeniyle, 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.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik dışı veriler, farmakoloji, genotoksisite ve üreme toksisitesi güvenliliğine yönelik çalışmalar temelinde insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Köpeklerde amoksisilin/klavulanik asitle yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, gastrik tahriş, kusma ve dilde renk bozukluğu görülmüştür.

Amoksisilin/klavulanik asit ya da bileşenleriyle karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Kroskarmeloz sodyum
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropil metil selüloz
Titanyum dioksit
Propilen glikol
Etil selüloz

6.2 Geçimsizlikler
Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü
60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
10 ve 14 tabletlik Al/Al blister ambalajda, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda 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

190/32

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 03.05.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ