KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMOKLAVİN 1000 mg/200 mg I.V. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakon;

Etkin madde:

Amoksisilin sodyum ..... 1060,208 mg (1000 mg Amoksisiline eşdeğer)
Potasyum klavulanat ..... 238,253 mg (200 mg Klavulanik aside eşdeğer)

Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde ml başına 50 mg amoksisiline eşdeğer 53,01 mg amoksisilin sodyum ve 10 mg klavulanik asid'e eşdeğer 11,913 mg potasyum klavulanat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl toz içeren flakon
Hemen hemen beyaz-krem renkte kristal toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

AMOKLAVİN, yetişkinlerde ve çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1):

- Şiddetli kulak, burun, boğaz enfeksiyonları: Örn. Mastoidit, peritonsiller enfeksiyonlar, epiglottit ve ciddi sistemik belirti ve semptomların eşlik ettiği sinüzit gibi
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri (Yeterli tanı)
- Toplum kökenli pnömoni
- Sistit
- Piyelonefrit
- Özellikle selülit olmak üzere deri ve yumuşak doku enfeksiyonlar, hayvan ısırıkları, selülitin yayılmasıyla birlikte şiddetlenen diş apsesi
- Kemik ve eklem enfeksiyonları, özellikle osteomiyelit
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Kadın genital enfeksiyonları

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Yetişkinlerde majör cerrahi prosedürlerle ilişkili enfeksiyonlara karşı profilaksi, örneğin aşağıdakileri içerenler:
- Gastrointestinal sistem
- Pelvik kavite
- Baş ve boyun
- Safra yolu cerrahisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bireysel bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen AMOKLAVİN dozunda aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

• Beklenen patojenler ve bunların antibakteriyel maddelere karşı olası duyarlılıkları (bkz. Bölüm 4.4)

• Enfeksiyonun ciddiyeti ve yeri

• Aşağıda gösterilen hastanın yaşı, kilosu ve böbrek fonksiyonu.

AMOKLAVİN'in alternatif sunumlarının (örneğin, daha yüksek amoksisilin dozları ve/veya farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları sağlayanlar) kullanımı gerektiği gibi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Bu amoksisilin/klavulanik asit infüzyonluk çözelti tozu, aşağıda önerildiği şekilde uygulandığında toplam günlük 3000 mg amoksisilin ve 600 mg klavulanik asit dozu sağlar. Daha yüksek bir günlük amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasını önlemek için amoksisilin/klavulanik asit alternatif bir intravenöz formülasyonunun seçilmesi önerilir.

Yetişkinler ve 40 kg'ın üzerindeki çocuklarda:

Endike olduğu enfeksiyonların tedavisinde, 8 saatte bir 1000 mg/200 mg AMOKLAVİN verilir.

Cerrahi profilaksisinde:

1 saatten kısa süren cerrahi müdahaleler için anestezi indüksiyonu sırasında önerilen doz 1000 mg/200 mg ila 2000 mg/200 mg AMOKLAVİN'dir. 1 saatten uzun süreli cerrahi müdahalelerde önerilen doz, anestezinin indüksiyonunda verilen 1000 mg/200 mg ila 2000 mg/200 mg'dır ve 24 saat içinde 1000 mg/200 mg'lık 3 doza kadar verilebilir. Operasyondan sonra enfeksiyon belirtileri ile karşılaşıldığında, intravenöz veya oral dozla tedavi sürdürülür.

Uygulama şekli:

AMOKLAVİN intravenöz kullanım içindir. AMOKLAVİN intramusküler uygulama için uygun değildir.

AMOKLAVİN, ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülür ve bunu takiben 3-4 dakika süreyle doğrudan damara veya serum setinin lastik tüpüne enjekte edilir veya 30 ila 40 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır. AMOKLAVİN'in geçimli olduğu intravenöz infüzyon çözeltileri ve bu çözeltilerdeki stabilite süreleri Bölüm 6.6'da verilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUvM0FvZmtXZ1AxZ1Ax1 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

3 aydan küçük bebeklerde AMOKLAVİN yalnızca infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

AMOKLAVİN tedavisi intravenöz formülasyonla başlatılıp uygun görüldüğü durumlarda uygun oral formuyla sonlandırılabilir.

Tedavi süresi hastanın cevabına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn. osteomiyelit) daha uzun süreli tedavi gerektirir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tedavi, yeniden bir tetkik yapılmadan 14 günden fazla sürdürülmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klerensi 30 m/dk'dan yüksek hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Erişkinler ve 40 kg'ın üzerindeki çocuklarda:

Kreatinin klerensi: 10-30 ml/dk	Tedaviye 1000 mg/200 mg AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 12 saatte bir 500 mg/100 mg AMOKLAVİN uygulanarak devam edilir
Kreatinin klerensi < 10 ml/dk	Tedaviye 1000 mg/200 mg AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 24 saatte bir 500 mg/100 mg AMOKLAVİN uygulanarak devam edilir
Hemodiyaliz hastaları	Tedaviye 1000 mg/200 mg AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 24 saatte bir 500 mg/100 mg uygulanarak devam edilir. Diyaliz hem amoksisilin hem klavulanik asit serum konsantrasyonlarını düşürdüğünden diyaliz uygulamasından sonra ek olarak 500 mg/100 mg AMOKLAVİN uygulanmalıdır

40 kg'ın altındaki çocuklarda:

Kreatinin klerensi: 10-30 ml/dk	Her 12 saatte bir 25 mg/5 mg/kg
Kreatinin klerensi < 10 ml/dk	Her 24 saatte bir 25 mg/5 mg/kg
Hemodiyaliz hastaları	Her 24 saatte bir 25 mg/5 mg/kg. Diyaliz hem amoksisilin hem klavulanik asit serum konsantrasyonlarını düşürdüğünden diyaliz uygulamasından sonra ek olarak 12,5 mg/2,5 mg/kg AMOKLAVİN uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve hepatik fonksiyonlar belirli aralıklar ile izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
40 kg'ın üzerindeki çocuklarda erişkinler için belirtilen dozlar uygulanır.
40 kg'ın altındaki çocuklarda:

- 3 ay ve üzeri çocuklarda tavsiye edilen doz 8 saatte bir 30 mg/kg*'dır.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

– 3 ay veya 4 kg'ın altındaki çocuklarda tavsiye edilen doz 12 saatte bir 30 mg/kg*'dır.

*: 30 mg AMOKLAVİN, 25 mg amoksisilin ve 5 mg klavulanik asit içerir.

Geriyatrik popülasyon:
Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, penisilinlere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Geçmişinde diğer beta-laktam antibiyotiklerine (örn. sefalosporin, karbapenem, monobaktam) karşı ani ve şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. anafilaksi) göstermiş olan hastalarda,
- Geçmişinde amoksisilin/klavulanik asit veya penisilin tedavisine bağlı sarılık/hepatik yetmezlik hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AMOKLAVİN ile tedavi başlanılmadan önce geçmişte penisilin, sefalosporin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerine karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonlar dahil) rapor edilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse amoksisilin/klavulanik asit tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES), daha çok amoksisilin/klavunat alan çocuklarda raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8). DIES, alerjik cilt ve solunum semptomlarının yokluğunda, uzun süreli kusmanın (ilaç kullanımından 1-4 saat sonra) önde gelen semptomu olduğu alerjik bir reaksiyondur. Diğer başka semptomları; karın ağrısı, diyare, hipotansiyon veya nötrofilik lökositozdur. Şoka kadar ilerleyen şiddetli vakalar görülmüştür.

Amoksisiline duyarlı organizmanın/organizmaların enfeksiyona neden olduğu bilindiği durumlarda, ulusal kılavuzlar doğrultusunda amoksisilin/ klavulanik asid'in amoksisilin ile değiştirilmesi düşünülmelidir.

Şüpheli patojenlerin, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta-laktamazlar tarafından aracılık edilmeyen beta-laktam antibiyotiklerine karşı dirençli olma riski bulunduğu durumlarda AMOKLAVİN kullanımı uygun değildir. T>MIC için spesifik bir bilgi bulunmadığından ve oral formları için karşılaştırılabilir veriler sınırlı olduğundan, AMOKLAVİN'in (ilave amoksisilin olmaksızın) penisiline dirençli *S.pneumoniae* tedavisinde kullanımı uygun değildir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan veya yüksek doz ilaç kullanan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

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

AMOKLAVİN ile tedavi sırasında allopurinol ile eş zamanlı kullanım alerjik cilt reaksiyonlarının görülmesini arttırabilir.

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

Tedavi başlangıcında püstüler ile birlikte, ateşli, yaygın eritem görülmesi akut generalize ekzantematöz püstülozis'in (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların ortaya çıkması AMOKLAVİN'in kesilmesini gerektirir ve sonraki amoksisilin uygulamaları kontrendikedir.

AMOKLAVİN hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Hepatik olaylar daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun tedavi süresiyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda, belirti ve semptomlar tedavi sırasında veya tedaviden kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Ancak semptomlar bazı durumlarda tedavinin kesilmesinden birkaç hafta sonra sonraya kadar belli olmaz. Bu semptomlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve çok nadir durumlarda ölüm vakaları raporlanmıştır. Bunlar neredeyse her zaman altta yatan ciddi hastalıkların olduğu veya potansiyel hepatik etkisi olduğu bilinen ilaçların eş zamanlı kullanıldığı durumlarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel etkin maddelerde antibiyotikle bağlantılı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edecek kadar ağıra kadar değişebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, herhangi bir antibiyotik uygulaması sırasında ya da sonrasında ishal gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Antibiyotikle bağlantılı kolit oluştuğunda amoksisilin/klavulanik asit derhal kesilmeli, bir hekime danışılmalı ve uygun tedaviye başlanılmalıdır. Bu durumda antiperistaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavilerde böbrek, karaciğer ve hematopoetik fonksiyonlar dahil organ sistem fonksiyonlarının periyodik olarak kontrolü önerilir.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Çıkan idrar miktarı azalmış hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri (akut böbrek hasarı dahil) 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 açık olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. 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.

AMOKLAVİN'deki klavulanik asit, IgG ile albüminin non-spesifik biçimde alyuvar zarına bağlanmasına neden olarak, Coombs testinde yanlış pozitif bir sonuca yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit ile tedavi edilen hastalarda Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia *Aspergillus* EIA (enzim–immunoassay) testinin kullanılmasıyla, hastalarda *Aspergillus* infeksiyonu bulunmaksızın, pozitif test sonuçları rapor edilmiştir. Non-*Aspergillus* polisakkaridler ve polifuranozlar ile Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia *Aspergillus* EIA testleri arasında çapraz reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bundan dolayı amoksisilin/klavulanik asit alan hastalarda pozitif test sonuçları dikkatlice yorumlanmalı ve diğer teşhis yöntemleri ile doğrulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %3,145'ine eşdeğer flakon başına 62,9 mg sodyum içerir.

AMOKLAVİN her bir flakonunda 39,3 mg (1 mmol) potasyum içermektedir. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antikoagülanlar

Uygulamada, oral antikoagülanlar ile penisilin antibiyotikler, herhangi bir etkileşim bildirimi olmaksızın yaygın şekilde kullanılmaktadır. Buna karşılık literatürde, asenokumarol ya da varfarin almakta olan ve bir kür amoksisilin reçetelenmiş hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oranda artış vakaları vardır. Birlikte uygulanmaları zorunlu olduğunda protrombin zamanı ya da uluslararası normalleştirilmiş oran dikkatle izlenerek amoksisilin eklenmeli ya da kesilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlama yapılması da gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu da toksisitede potansiyel bir artışa neden olur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin birlikte kullanımı amoksisilinin kan seviyelerinde artmaya ve kanda bulunma süresinde uzamaya neden olabilir.

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil kullanan hastalarda, amoksisilin ve klavulanik asit başlanıldıktan sonra aktif metabolit olan mikofenolik asidin (MFA) doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık % 50 azalma bildirilmiştir. Doz öncesi seviyesinde değişiklik, toplam MFA maruziyetindeki değişiklikleri doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Bu nedenle, greft fonksiyon bozukluğunun klinik bulgusu olmadığında, mikofenolat mofetilin dozunda değişiklik yapılması normalde gerekli değildir. Fakat kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa süre sonra yakından klinik izlem yapılmalıdır.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi esnasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir.

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)

Veri bulunmamaktadır.

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 (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik döneminde amoksisilin/klavulanik asit kullanımı ile ilgili sınırlı veriler insanlarda konjenital malformasyon riskini arttırdığına işaret etmemektedir. Preterm, fetal membran yırtılması olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, amoksisilin/klavulanik asidin profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

AMOKLAVİN'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin 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 önünde bulundurulmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
AMOKLAVİN'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabileceği ile ilgili bilgilendirilmelidirler (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler
En yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar diyare, bulantı ve kusmadır.

Bu advers reaksiyonlar, amoksisilin/klavulanik asid ile yapılan klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası verilerden elde edilip, aşağıda listelenen MedDRA sistem organ sınıfı kullanılarak sıralanmıştır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığını sınıflandırmak için aşağıdaki terminoloji kullanılmıştır:

Çok yaygın	: ≥1/10
Yaygın	: ≥1/100 ve <1/10
Yaygın olmayan	: ≥1000 ve <1/100
Seyrek	: ≥1/10.000 ve <1/1000
Çok seyrek	: <1/10.000
Bilinmiyor	(eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın:	Mukokutanöz kandidiyazis
Bilinmiyor:	Duyarlı olmayan organizmaların üremesi

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 (bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4):

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Bilinmiyor:	Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vasküliti

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan:	Baş dönmesi, baş ağrısı
Bilinmiyor:	Konvülziyonlar (bkz. Bölüm 4.4), aseptik menenjit

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor:	Kounis sendromu

Vasküler hastalıklar:

Seyrek:	Tromboflebit (enjeksiyon yerinde)

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın:	Diyare
Yaygın olmayan:	Bulantı, kusma, sindirim güçlüğü
Bilinmiyor:	Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomebranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4)), ilaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES), akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan:	Beta-laktam antibiyotikler ile tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış görülür; fakat bunun önemi bilinmemektedir.
Bilinmiyor:	Hepatit ve kolestatik sarılık rapor edilmiştir, bunlar diğer penisilin ve sefalosporinler ile de bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan:	Ciltte döküntü, pruritus, ürtiker
Seyrek:	Eritema multiforme
Bilinmiyor:	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, büllöz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP) (bkz. Bölüm 4.4). Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Lineer Ig A hastalığı

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor:	İnterstisyel nefrit, kristalüri (akut böbrek hasarı dahil) (bkz. Bölüm 4.9).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: VERS1e4kSiyonlarınızı Raporlamanız Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 ve bulguları

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ve elektrolit dengesinin bozulması görülebilir. Amoksisilin ile bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan kristalüri görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda veya yüksek doz ilaç kullanan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Çoğunlukla yüksek doz amoksisilinin intravenöz yoldan uygulanmasından sonra, mesane kateterinde çökelme olduğu bildirilmiştir. Kateterin açık olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Zehirlenme tedavisi

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

AMOKLAVİN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Penisilin – beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu
ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması

Amoksisilin, bakteri hücre duvarının önemli bir yapısal parçası olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentez yolağında yer alan bir veya birden çok enzimi (penisilin bağlayan protein PBP'ler) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotiği). Peptidoglikan sentez inhibisyonu genellikle hücre lizisi ve ölümle sonuçlanan hücre duvarının zayıflamasına neden olur.

Amoksisilin dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına kullanıldığında etki spektrumu beta-laktamaz üreten organizmaları içermez.

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktamdır. Bazı beta-laktamaz enzimlerini etkisiz hale getirerek amoksisilinin inaktive olmasını engeller. Klavulanik asit tek başına klinik olarak anlamlı antibakteriyel etkinliğe sahip değildir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Direnç mekanizması

Amoksisilin/klavulanik aside direnç iki ana mekanizma ile gerçekleşir:

- B, C ve D sınıfı dahil klavulanik asit ile inhibe edilemeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon
- Antibiyotiğin hedefine olan affinitesinin azalmasına neden olan PBP değişimi

Bakterinin geçirmezliği ya da efluks pompa mekanizması özellikle gram-negatif bakterilerde, bakteriyel dirence neden olabilir veya direnci arttırabilir.

Sınır değerleri

EUCAST'ın (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi) amoksisilin/klavulanik asit için minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) sınır değerleri

Organizma	Duyarlılık sınır değerleri (mikrogram/ml)		
	Duyarlı	Orta	Dirençli
Haemophilus influenzae[1]	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus[2]	≤ 2	-	> 2
Koagülaz-negatif stafilokok[2]	≤ 0,25		> 0,25
Enterococcus[1]	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	> 8
Gram-negatif anaeroblar[1]	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitif anaeroblar[1]	≤ 4	8	> 8
Türle ilgisi olmayan[1]	≤ 2	4-8	> 8

[1] Raporlanan değerler amoksisilin konsantrasyonlarıdır. Duyarlılık testi için klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l'ye sabitlenmiştir.

[2] Raporlanan değerler oksasilin konsantrasyonlarıdır.

[3] Tablodaki sınır değerlerinde ampisilinin sınır değerleri baz alınmıştır.

[4] Direnç sınır değerinin 8 mg/l'den büyük olması direnç mekanizmalarına sahip tüm izolatların dirençli olmasını sağlar.

[5] Tablodaki sınır değerlerinde benzilpenisilin sınır değerleri baz alınmıştır.

Direnç prevalansı coğrafik olarak ve seçilen türler için zamana göre değişiklik gösterebilir ve özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde direnç ile ilgili yerel bilgi istenir. Gerektiğinde, lokal direnç prevalansının antibiyotiğin bazı tip enfeksiyonlarda kullanımının şüpheli olduğu durumlarda uzman tavsiyesi araştırılmalıdır.

Yaygın olarak duyarlı türler

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Gram-pozitif aeroblar
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)£
Koagülaz-negatif stafilokok (metisiline duyarlı)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[1]
Streptococcus pyogenes ve diğer beta-hemolitik streptokoklar
Viridans grubu streptokok
Gram-negatif aeroblar
Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.
Eik enella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae§
Pasteurella multocida
Anaerobik mikroorganizmalar
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Kazanılmış direncin problem oluşturabileceği türler

Gram-pozitif aeroblar
Enterococcus faecium $
Gram-negatif aeroblar
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Doğal olarak dirençli organizmalar

Gram-negatif aeroblar
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Chlamydia trachomatis *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*

$ Kazanılmış direnç mekanizması yokluğunda doğal olarak orta derecede duyarlıdır.
£ Bütün metisiline dirençli stafilokoklar amoksisilin/klavulanik aside karşı dirençlidir.
§ Amoksisiline dirençli, beta-laktamazlar tarafından aracılı olmayan bütün suşlar amoksisilin/klavulanik aside karşı dirençlidir.
[1] Amoksisilin/klavulanik asidin bu formunun penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* tedavisinde kullanımı uygun olmayabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).
[2] AB'deki bazı ülkelerde % 10'dan fazla sıklıkta duyarlılığı azalmış olan suşlar bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Amoksisilin/klavulanik asitin sağlıklı gönüllülere 500 mg/100 mg veya 1000 mg/200 mg bolus intravenöz enjeksiyon yoluyla verildiği çalışmaların farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmektedir.

Ortalama farmakokinetik parametreler *Bolus intravenöz enjeksiyon*					
Uygulanan doz	Amoksisilin				
	Doz	Ortalama pik serum konsantrasyonu (mcg/ml)	T½ (saat)	AUC (sa.mg/l)	İdrarda bulunan miktar (%, 0-6 saat)
Amoks 500 mg / KA. 100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amoks 1000 mg / KA. 200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Klavulanik asit				
Amoks 500 mg / KA. 100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46
Amoks 1000 mg / KA. 200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
Amoks.: Amoksisilin KA.: Klavulanik asit					

Dağılım

Toplam plazma klavulanik asidinin %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır. Sanal dağılım hacmi, amoksisilinde 0,3-0,4 l/kg ve klavulanik asitte 0,2/ l/kg dolayındadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 de eser miktarda klavulanik asit saptanabilmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:
Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisiloik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda geniş oranda metabolize olarak, 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 asitin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klirens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 500mg/100mg ya da 1000mg/200mg tek doz intravenöz bolus enjeksiyon AMOKLAVİN uygulamasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilinin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin idrarla atılım miktarının %50-85 ve klavulanik asitin %27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

Eş zamanlı probenesid kullanılması, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asidin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği
Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asidin total serum klirensi de azalır. İlaç klirensindeki azalma, 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 (bkz. Bölüm 4.2).

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Amoksisilinin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Çok küçük çocuklarda (preterm yeni doğanlar 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.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler
Amoksisilin için zamanın minimum inhibitör konsantrasyon değerinden büyük olması (T>MIC) etkililiğin ana belirleyicisi olarak kabul edilir.

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 karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Flakon:
Bulunmamaktadır.

Çözücü Ampul:
Enjeksiyonluk su.

6.2 Geçimsizlikler
AMOKLAVİN bölüm 6.6'da bahsedilen ürünler haricinde diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

AMOKLAVİN, kan ürünleriyle, protein hidrolizat gibi diğer proteinli sıvılarla veya intravenöz yağ emülsiyonları ile karıştırılmamalıdır.

Aminoglikozidlerin, aminopenisilinlerden herhangi birinin varlığında aktivite kaybı riski nedeniyle, AMOKLAVİN'in aminoglikozidlerle birlikte reçetelendirildiği durumlarda antibiyotikler ayrı olarak sulandırılmalı ve ayrı olarak uygulanmalıdırlar.

AMOKLAVİN glukoz, dekstran veya bikarbonat içeren infüzyonlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü
36 ay

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru toz 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Aluminyum emniyet kapsülü ve teflon kaplı butil kauçuk tıpa ile kapatılmış renksiz Tip III cam flakon ve enjeksiyonluk su içeren 20 ml'lik renksiz, halkalı, Tip I cam ampul.
Her bir karton kutu; 1 adet flakon ve 1 adet çözücü ampul içermektedir.

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.

Sadece tek kullanım içindir. Kullanılmayan solüsyonları atınız.

Sulandırma işlemleri aseptik koşullarda yapılmalıdır. Solüsyon kullanılmadan önce partikül içeriği ve solüsyonun rengi kontrol edilmelidir. Sadece temiz ve partikül içermeyen solüsyonlar kullanılmalıdır.

Kullanılmayan tıbbi ürünler veya atık materyaller yerel yönetmeliklere uygun bir şekilde imha edilmelidir.

<u>İntravenöz enjeksiyon için çözeltinin hazırlanması</u>
AMOKLAVİN ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülür. İntravenöz enjeksiyon hazırlandıktan sonra en geç 20 dakika içinde tatbik edilmelidir.

<u>İntravenöz infüzyon için çözeltinin hazırlanması</u>
AMOKLAVİN çoklu doz uygulama için uygun değildir.
AMOKLAVİN ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülerek bekletilmeden 100 ml'lik infüzyon solüsyonuna eklenmelidir.

İntravenöz infüzyon için değişik çözücülere ait kullanma süreleri aşağıda gösterilmiştir:

AMOKLAVİN ile geçimli infüzyon solüsyonları	**Stabilite süreleri**
Enjeksiyonluk Su	2 saat
% 0,9 Sodyum Klorür	2 saat
Sodyum Laktat (M/6)	1 saat
Ringer Solüsyonu	1 saat
Laktatlı Ringer Solüsyonu	1 saat
Potasyum Klorür ve Sodyum Klorür İntravenöz İnfüzyonu	1 saat

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

AMOKLAVİN I.V. glukoz, dekstran ve bikarbonat içeren infüzyon çözeltilerinde daha az stabildir. Bu nedenle AMOKLAVİN I.V. bu çözeltiler içinde infüzyon şeklinde verilmemeli, 3-4 dakikanın üstünde bir sürede serum setinin lastik tüpüne enjekte edilerek intravenöz enjeksiyon şeklinde tatbik edilmelidir.

Kullanılmayan antibiyotik çözeltisi atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail:deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

195/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.10.2000
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUyM0FyZmxXZ1AxZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys