

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 5 ml’de

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat olarak) (sığır, koyun veya keçi sütünden üretilmektedir)

.....400 mg

Klavulanik asit (Potasyum klavulanat olarak).....57 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Her 5 ml’de

Metil paraben.....5 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1’e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz

Sulandırıldığında homojen görünüşlü, beyaz-kremimsi beyaz renkli, aromatik kokulu süspansiyon oluşur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

AMOKLAVİN, aşağıdaki sistemlerde amoksisiline dirençli beta laktamaz üreten suşların neden olduğundan şüphelenilen bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir. Diğer durumlarda sadece amoksisilin düşünülmelidir.

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): örneğin tekrarlayan tonsillit, sinüzit, otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: örneğin kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar ve bronkopnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: örneğin sistit, uretrit, piyelonefrit.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: örneğin selülit, hayvan ısırılmaları.
- Dental enfeksiyonlar: örneğin yayılan selülit ile birlikte şiddetli dental abseler.

AMOKLAVİN’e duyarlılık coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

Duyarlı organizmaların listesi Farmakolojik özellikleri/Mikrobiyoloji bölümünde verilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Amoksisiline duyarlı organizmaların AMOKLAVİN'e duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte, neden olduğu karma enfeksiyonlar AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotigin ilave edilmesini gerektirmez.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Tavsiye edilen genel günlük doz:

- Hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonlarda (tekrarlayan tonsilit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları) 25/3,6 mg/kg/gün kullanılır.
- Daha ciddi enfeksiyonların tedavisi için (otitis media ve sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, bronkopnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolları enfeksiyonları) 45/6,4 mg/kg/gün kullanılır.

##### 2 yaş üzeri çocuklar:

25 / 3,6 mg/kg/gün	2 - 6 yaş (13 - 21 kg)	Günde 2 kez, 2,5 ml AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon
	7 - 12 yaş (22 - 40 kg)	Günde 2 kez, 5 ml AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon
45 / 6,4 mg/kg/gün	2 - 6 yaş (13 - 21 kg)	Günde 2 kez, 5 ml AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon
	7 - 12 (22 - 40 kg)	Günde 2 kez, 10 ml AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon

##### 2 aydan 2 yaşına kadar olan çocuklar:

2 yaşından küçük çocuklarda doz vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

Vücut ağırlığı (kg)	Hafif / Orta şiddette enfeksiyonda 12 saatte bir uygulanacak doz (mL olarak)	Şiddetli enfeksiyonda 12 saatte bir uygulanacak doz (mL olarak)
2	0,3	0,6
3	0,5	0,8
4	0,6	1,1
5	0,8	1,4
6	0,9	1,7
7	1,1	2
8	1,3	2,3
9	1,4	2,5
10	1,6	2,8
11	1,7	3,1

12	1,9	3,4
13	2	3,7
14	2,2	3,9
15	2,3	4,2

İki aylıktan küçük çocuklarda amoksisilin/klavulanik asit kullanımı ile ilgili doz önerisinde bulunmak için yeterli deneyim yoktur.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

Günde 2 kez alınır. Tedavi süresi, endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

**Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir. Gastrointestinal intolerans potansiyelini en aza indirmek için yemek başlangıcında alınmalıdır. AMOKLAVİN'in absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında optimum seviyededir. Tedaviye parenteral olarak başlanıp oral olarak devam edilebilir.

**Süspansiyonun hazırlanması:**

Sulandırılmış süspansiyonun son hacmi	Dolum ağırlığı	Sulandırmak için ilave edilecek su hacmi
35 ml	6,3 g	31 ml
70 ml	12,6 g	62 ml
100 ml	18 g	87 ml

AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyonu hazırlamak için önce gerekli su miktarının yaklaşık 2/3'ü koyularak, şişe iyice çalkalanmalıdır. İlk sulandırılıştta tam bir dağılıma sağlamak için 5 dakika dinlendirilmelidir. Daha sonra kalan su miktarı şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurulup yeniden çalkalanmalıdır.

35 ml'lik ambalaj için:

Süspansiyon yukarıda belirtildiği gibi hazırlandıktan sonra şişenin orijinal kapağı atılır ve yerine uygulama enjektörünün kapağı şişeyi kapatmakta kullanılır. Enjektör her uygulamadan sonra kapağın ortasındaki yerine iyice yerleştirilmelidir.

35 ml'lik ambalajın beraberinde verilen uygulama enjektörü üzerinde Şiddetli Enfeksiyon ve Hafif/Orta Enfeksiyon olmak üzerinde 2 ayrı kg kolonu yer almaktadır. Hekim tarafından Şiddetli Enfeksiyon tanısı konmuş ise "Şiddetli Enf." kolonunda hastanın kilosuna uygun çizgiye kadar; Hafif/Orta Şiddette Enfeksiyon tanısı konmuş ise, "Hafif/Orta Enf." kolonunda hastanın kilosuna uyan çizgiye kadar süspansiyon enjektöre çekilir ve hastaya ağız yolu ile verilir.

70 ml, 100 ml ve 140 ml'lik ambalajlar için:

Hekimin her uygulama için önerdiği miktarda ilaç, şişe ile birlikte bulunan 5 ml'lik kaşık kullanılarak hastaya verilir.

Sulandırılmamış toz 25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2 – 8°C) saklanmalı ve 7-10 gün içinde kullanılmalıdır.

Buzluğa koyulmamalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dak üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dak altında olan çocuklarda AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Henüz doz ayarlamasına temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

AMOKLAVİN penisilinler ve sefalosporinler gibi beta-laktamlara karşı aşırı duyarlılık hikâyesi olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde AMOKLAVİN'e bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikâyesi olan hastalarda kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AMOKLAVİN ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikâyesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse, amoksisilin-klavulanat tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavi başlanmalıdır. Ciddi anafilaktoid reaksiyonlar adrenalın ile acil tedavi gerektirir. Oksijen, i.v. steroidler ve entübasyon dahil solunum yolu kontrolü de gerekli olabilir.

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

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

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

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

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

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

Genel olarak amoksisilin-klavulanat iyi tolere edilir ve antibiyotiklerin penisilin grubu için karakteristik düşük toksisiteye sahiptir. Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyon dahil, organ sistem fonksiyonlarında periyodik değerlendirme tavsiye edilir.

AMOKLAVİN ve oral antikoagülasyon kullanan bazı hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama (INR değerinde yükselme) bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gereklidir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürüebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir.

AMOKLAVİN kullanan bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir, ancak karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgusu olan hastalarda AMOKLAVİN dikkatli kullanılmalıdır.

Seyrek olarak bildirilmiş kolestatik sarılık şiddetli olmakla birlikte genellikle geri dönüşümlüdür. Tedavinin kesilmesinden sonra 6 haftaya kadar bulgu ve belirtiler kaybolabilir.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda dozaj bozukluk derecesine uygun şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Azalmış idrar çıkışı olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilebilir (bkz. Bölüm 4.9).

AMOKLAVİN-BID 400/57 mg forte oral süspansiyon içeriğindeki metil paraben, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin AMOKLAVİN ile birlikte kullanımı amoksisilin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, klavulanatı etkilemez.

##### Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve amoksisilin/klavulanik asidin birlikte kullanımına ait veri yoktur.

##### Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi AMOKLAVİN, barsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

##### Oral antikoagülanlar

Literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve amoksisilin tedavisi verilen bazı hastaların INR değerinde seyrek olarak yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, AMOKLAVİN kullanımı veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle izlenmelidir.

### Metotreksat

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

### Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin artı klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri doğru şekilde temsil etmeyebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Yukarıda verilen bilgiler pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi AMOKLAVİN, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, amoksisilin/klavulanik asidin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. 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).

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**

AMOKLAVİN'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin anne sütü alan sütçocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen sütçocuklarında ishal ve mukoz membranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlar) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, amoksisilin/klavulanik asit teratojenik etki göstermemiştir.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Amoksisilin/klavulanik asidin 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 bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Çok yaygın görülenlerden seyrek görülenlere kadar, istenmeyen etkilerin görülme sıklığını saptamak için geniş çaplı klinik çalışmaların verileri kullanılmıştır. Diğer istenmeyen etkilere (1/10.000'den az görülenler) ait sıklıklar pazarlama sonrası verilere göre saptanmıştır ve gerçek bir sıklıktan çok raporlama oranına dayanmaktadır.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1.000$ ila $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$
Çok seyrek	$< 1/10.000$
Bilinmiyor	(mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

## **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın:	Mukokutanöz kandidiyazis
Bilinmiyor:	Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek:	Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dâhil) ve trombositopeni
Bilinmiyor:	Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (bkz. Bölüm 4.4)

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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



### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar. Konvülsiyonlar renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek doz alanlarda görülebilir. Aseptik menenjit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Eğer gastrointestinal reaksiyonlar görülür ise, AMOKLAVİN yemek başlangıcında alınarak bunlar azaltılabilir.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dâhil). Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması. Çocuklarda çok seyrek olarak yüzeysel diş rengi değişikliği bildirilmiştir. Genellikle fırçalama ile giderildiğinden, iyi bir ağız hijyeni ile diş rengi değişimi engellenebilir.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Beta-laktam sınıfı antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış görülmüştür; ancak bu bulguların önemi bilinmemektedir.

Bilinmiyor: Hepatit ve kolestatik sarılık. Bu olaylar diğer penisilin ve sefalosporinlerle bildirilmiştir.

Hepatik olaylar çoğunlukla erkeklerde ve yaşlılarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedavi ile ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Bulgu ve belirtiler genellikle tedavi sırasında veya tedavi kesildikten kısa bir süre sonra görülür; ancak bazı durumlarda tedavi kesildikten birkaç hafta sonrasına kadar fark edilmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşümlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve son derece seyrek olmakla birlikte bu duruma bağlı ölüm bildirilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman alta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da hepatik etki potansiyeline sahip ilaçları aynı anda alan hastalarda görülmüştür.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP), Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS).

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: Hematüri

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (bkz. Bölüm 4.9).

### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir. Gastrointestinal semptomlar semptomatik olarak ve su ile elektrolit dengesine dikkat edilerek tedavi edilebilir.

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

AMOKLAVİN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Zehir kontrol merkezinde yapılan 51 pediatrik hastanın katıldığı prospektif bir çalışma amoksisilinin 250 mg/kg'dan daha düşük aşırı dozlarının anlamlı klinik belirtilerle ilişkili olmadığını ve midenin yıkanmasını gerektirmediğini göstermiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler:**

Farmakoterapötik grup: Beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR02

### Etki mekanizması:

Amoksisilin, geniş spektrumlu yarısentetik, Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel aktiviteye sahip bir antibiyotiktir. Ancak, amoksisilin beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına kullanıldığında etki spektrumu beta-laktamaz üreten organizmaları kapsamaz.

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktam olup, penisilin ve sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş yelpazedeki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etme yeteneğine sahiptir. Özellikle direnç gelişiminde etkili

olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkililiği daha düşüktür. Klavulanik asitin AMOKLAVİN formülasyonlarındaki varlığı, amoksisilini beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve amoksisilinin etki spektrumunu amoksisilin, penisilin ve sefalosporinlere normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir. Böylece AMOKLAVİN geniş spektrumlu bir antibiyotik ve beta-laktamaz inhibitörünün özelliklerine sahip olur. AMOKLAVİN geniş bir yelpazedeki organizmalara karşı bakterisid etkilidir.

Birçok antibiyotiğe direncin nedeni olan bakteriyel enzimler, antibiyotiği, patojen üzerinde herhangi bir etki göstermeden harap ederler. AMOKLAVİN'in içindeki klavulanat, beta-laktam enzimlerini bloke ederek savunma mekanizması oluşturur; bu da vücutta hali hazırda elde edilmiş olan konsantrasyonlarda, organizmaların, amoksisilinin hızlı bakterisid etkisine duyarlı olmasını mümkün kılar.

Klavulanatın kendisi düşük bir antibakteriyel etkiye sahiptir. Bununla birlikte AMOKLAVİN'de olduğu gibi amoksisilin ile birlikte kullanıldığında genel kullanımda ve hastanede geniş kullanım bulan, geniş spektrumlu bir antibiyotik oluşturur.

#### Farmakodinamik etkiler:

Organizmalar, amoksisilin/klavulanata karşı in vitro duyarlılıklarına göre aşağıda kategorize edilmektedir.

Klinik çalışmalarda amoksisilin-klavulanatın klinik etkililiği kanıtlanmışsa, bu durum bir yıldız işareti (\*) ile gösterilmektedir.

Beta-laktamaz üretmeyen organizmalar (†) işareti ile tanımlanmıştır. Bir izolatın amoksisiline karşı duyarlı olması durumunda, amoksisilin/klavulanata karşı da duyarlı olduğu düşünülebilir.

#### Genellikle duyarlı türler

##### Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

*Bacillus anthracis*

*Enterococcus faecalis*

*Listeria monocytogenes*

*Nocardia asteroides*

*Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı)\*

*Streptococcus agalactiae*\*†

*Streptococcus pyogenes*\*† ve diğer beta hemolitik streptokoklar\*†

*Streptococcus viridans* grubu

*Staphylococcus saprophyticus* (metisiline duyarlı)

Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

##### Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Bordetella pertussis*  
*Haemophilus influenzae*<sup>1</sup>  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Helicobacter pylori*  
*Moraxella catarrhalis*\*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Pasteurella multocida*  
*Vibrio cholera*

Diğer

*Borrelia burgdorferi*  
*Leptospira icterohaemorrhagiae*  
*Treponema pallidum*

Anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

*Clostridium* türleri  
*Peptococcus niger*  
*Peptostreptococcus magnus*  
*Peptostreptococcus micros*  
*Peptostreptococcus* türleri

Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Bacteroides fragilis*  
*Bacteroides* türleri  
*Capnocytophaga* türleri  
*Eikenella corrodens*  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Fusobacterium* türleri  
*Porphyromonas* türleri  
*Prevotella* türleri

Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*\*  
*Klebsiella* türleri  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Proteus* türleri  
*Salmonella* türleri  
*Shigella* türleri

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

*Corynebacterium* türleri

*Enterococcus faecium*<sup>A</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>\*†2</sup>

*Viridans grup streptococcus*<sup>†</sup>

Doğası gereği dirençli organizmalar

Aerobik-Gram-negatif mikroorganizmalar

*Acinetobacter* türleri

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* türleri

*Hafnia alvei*

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* türleri

*Pseudomonas* türleri

*Serratia* türleri

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Yersinia enterocolitica*

Diğer mikroorganizmalar

*Chlamydomphila pneumoniae*

*Chlamydomphila psittaci*

*Chlamydia* türleri

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma* türleri

<sup>A</sup> Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık

<sup>B</sup> Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik aside dirençlidir.

<sup>1</sup> Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, % 10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

<sup>2</sup> Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

**5.2 Farmakokinetik özellikleri:**

**Genel özellikler**

Emilim:

AMOKLAVİN'in her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiyeye olurlar. İki bileşik de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur.

AMOKLAVİN'in iki bileşenin farmakokinetikleri birbirine benzer. Oral uygulamadan 1 saat sonra serum doruk seviyelerine ulaşırlar.

AMOKLAVİN'in dozu ikiye katlandığında ulaşılan serum seviyeleri de iki katına çıkar. Klavulanat ve amoksisilin serum proteinlerine bağlanma oranları dūřuktur. Her ikisi de %70 oranında serumda serbest halde bulunur.

Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, sağlıklı erişkinlerde a karnına amoksisilin/klavulanik asit 875/125 mg kombinasyonunun günde iki kere uygulanması sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Ortalama ( $\pm$ SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etkin madde(ler)	Doz	C <sub>maks</sub>	T <sub>maks</sub> *	EAA (0-24sa)	T <sub>1/2</sub>
	(mg)	(mcg/ml)	(sa)	(mcg.sa/ml)	(sa)
Amoksisilin					
AMK/KA 875mg/125mg	875	11.64 $\pm$ 2,78	1.50 (1-2,5)	53.52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Klavulanik asit					
AMK/KA 875mg/125mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1-2)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit					
* Ortanca					

Amoksisilin/klavulanik asit ile elde edilen amoksisilin ve klavulanik asit serum konsantrasyonları, amoksisilin ve klavulanik asitin tek başlarına oral yolla verililişi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerlik göstermektedir.

#### Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitinin %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 (bkz. Bölüm 4.6).

Hem amoksisilinin hem de klavulanik asitin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (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 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asit ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-ona metabolize olarak, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

### Eliminasyon:

Amoksisilin 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 klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 l/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500mg/125mg'lık tek bir amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonunun uygulamasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin 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 asitin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki azalma, amoksisilin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilin 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.

#### Yaş:

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklarda aynıdır. 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 asitin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik öncesi 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.

AMOKLAVİN ya da bileşenleriyle karsinogenesisite çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Silikon dioksit

Ksantan sakızı

Hidroksiipropilmetilselüloz

Kolloidal silikon dioksit

Sodyum sakarin

Metil paraben

Süksinik asit

Golden şurup aroması

Toz portakal aroması

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

48 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Sulandırmadan önce kuru toz 25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Hazırlanmış olan süspansiyon buzdolabında (2 – 8°C) muhafaza edilmelidir. 35 ve 70 ml'lik AMOKLAVİN süspansiyonu 7 gün, 100 ml'lik AMOKLAVİN süspansiyonu 10 gün ve 140 ml'lik AMOKLAVİN süspansiyonu 14 gün içerisinde kullanılmalıdır. Nem kapabilir. Şişe kullanım sonrası hemen ve sıkıca kapatılmalıdır. Buzluğa koyulmamalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Sulandırıldığında 35 ml, 70 ml, 100 ml veya 140 ml süspansiyon elde edilen kuru toz, bal renkli cam şişe içerisinde bulunmaktadır. Beraberinde 35 ml'lik ambalaj için 4,2 ml'lik uygulama enjektörü; 70 ml, 100 ml ve 140 ml'lik ambalajlar için 5 ml'lik bir adet kaşık bulunur.

### **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” lerine uygun olarak imha edilmelidir.



### AMOKLAVİN süspansiyonun hazırlanması:

1. Şişe üzerinde işaretli çizginin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).



2. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.
3. Daha sonra şişe üzerinde işaretli çizgiye gelecek kadar (kalan 1/3) su ekleyerek şişeyi yeniden çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).
4. 35 ml'lik ambalaj için, şişenin orijinal kapağı atılır ve yerine ambalaj içerisinde yer alan uygulama enjektörünün kapağı şişeyi kapatmakta kullanılır.
5. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı, şişe ile birlikte bulunan 5 ml'lik kaşığı (35 ml'lik ambalaj için 4,2 ml'lik uygulama enjektörü) kullanarak hastaya veriniz.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

184/70

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.10.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 05.08.2011

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**