

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FENOPEN 300.000 I.U./5 mL şurup hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL’de:

Fenoksimetilpenisilin potasyum (inek sütü kaynaklı) 300.000 I.U.

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL’de:

Sukroz	1519,9 mg
Potasyum sorbat	25 mg
Sodyum benzoat (E211)	25 mg
Sodyum siklamat	140 mg
Sodyum sitrat dihidrat	75 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup hazırlamak için kuru toz

Beyaz, sarımsı beyaz, aromatik meyve kokulu toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

1 mg fenoksimetilpenisilin (serbest asit) 1.695 IU eşdeğerdir ve 1 mg fenoksimetilpenisilin potasyum 1.530 IU'ya eşdeğerdir.

300.000 IU (1 ölçek yemek kaşığı veya 5 mL FENOPEN şurup) yaklaşık 177 mg fenoksimetilpenisilin veya 196,1 mg fenoksimetilpenisilin potasyuma eşdeğerdir.

Dozaj genellikle aşağıdaki şekilde uygulanır:

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

Not: Aşağıda belirtilen bütün dozlar fenoksimetilpenisilin (serbest asit) için miligram olarak verilmiştir.

Yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklar:

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

Yaş grupları* (veya kg cinsinden vücut ağırlığı)	Tek doz (mL) (mg ve ünite cinsinden fenoksimetilpenisilin eşdeğeri)	Günlük doz (mL) (mg ve ünite cinsinden fenoksimetilpenisilin eşdeğeri)
12 haftadan 1 yaşına kadar olan bebekler (10 kg'a kadar)	2,5 mL (88,5 mg veya 150.000 ünite)	3 defa 2,5 mL (=7,5 mL) (265,5 mg veya 450.000 ünite)
1-2 yaş arası küçük çocuklar (10-15 kg arası)	3,75 mL (1,25 ve 2,5 mL şeklinde) (132,7 mg veya 225.000 ünite)	3 defa 3,75 mL (=11,25 mL) (398,2 mg veya 675.000 ünite)
2-4 yaş arası küçük çocuklar (15-22 kg arası)	5 mL (177 mg veya 300.000 ünite)	3 defa 5 mL (=15 mL) (531 mg veya 900.000 ünite)
4-8 yaş arası çocuklar (22-30 kg arası)	7,5 mL (2,5 ve 5 mL şeklinde) (265,5 mg veya 450.000 ünite)	3 defa 7,5 mL (=22,5 mL) (796,5 mg veya 1.350.000 ünite)
8-12 yaş arası çocuklar (30 kg'dan fazla)	10 mL (2 defa 5 mL olarak) (354 mg veya 600.000 ünite)	3 defa 10 mL (=30 mL) (1.061,9 mg veya 1.800.000 ünite)

* Eğer hastaların yaş grupları ve vücut ağırlıkları net olarak tek bir doz aralığına dahil değilse, vücut ağırlığına göre seçilen doz tavsiye edilir.

Kutu içerisinde, dozlara uygun olarak işaretlenmiş ölçü kaşığı vardır. Tam dolu ölçek 5 mL içermektedir.

Uygulama süresi:

FENOPEN şurup tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateşin primer tedavisinde mutlaka 10 gün kullanılır. Diğer enfeksiyonların tedavisinde genellikle 7-10 gün boyunca, hastalığın belirtileri yatıştıktan sonra en az 2-3 gün daha devam edilmelidir.

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

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

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

Uygulama şekli:

Şişe üzerindeki işaret çizgisininin yarısına kadar önceden kaynatılmış, soğutulmuş içme suyu ile doldurulup kuvvetle çalkalanır. Köpük giderildikten sonra şişedeki işaret çizgisine kadar tekrar kaynatılmış, soğutulmuş içme suyu doldurulur ve berrak bir çözelti elde edilinceye kadar çalkalanır.

Buzdolabında saklandığında tadını ve aktivitesini 10 gün boyunca korur.

Yemeklerle birlikte alımı emilim oranını düşürebilir. En yüksek orandaki emilimi elde etmek için FENOPEN şurup aç karnına, tercihen yemeklerden 1 saat önce alınmalıdır.

Çocuklarda düzenli kullanımı kolaylaştırmak için yemeklerle birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

Anüri durumunda doz aralığı 12 saate çıkarılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

3 ay altı bebeklerde oral penisilin kullanımı emilim yetersizliğinden önerilmez.

12 yaş altındaki çocuklar:

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

4-12 haftalık infantlar (4-5 kg vücut ağırlığında):

Günlük doz: 40.000-64.000 IU/kg vücut ağırlığı, 23,6-37,8 mg fenoksimetilpenisilin/kg vücut ağırlığına eşdeğer.

12 hafta-1 yaş arasındaki infantlar (vücut ağırlığı 10 kg'a kadar)

Günlük doz: Yaklaşık 400.000-600.000 IU, 236-354 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

1-2 yaş arası küçük çocuklar (10-15 kg vücut ağırlığında)

Günlük doz: Yaklaşık 600.000-900.000 IU, 354-531 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

2-4 yaş arası küçük çocuklar (15-22 kg vücut ağırlığında)

Günlük doz: Yaklaşık 900.000-1.4 milyon IU, 531-826 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

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

Günlük doz: Yaklaşık 1.2-1.8 milyon IU, 708-1.062 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

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

Günlük doz: Yaklaşık 1.2-2.4 milyon IU, 708-1.416 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Anafilaktik şok tehlikesi nedeniyle penisilinlere veya FENOPEN şurup içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivitesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Diğer beta laktam antibiyotikleri ile çapraz alerji olasılığı vardır.

Alerjik diyatezi (örn; saman nezlesi, bronşiyal astım) olan hastalarda bu gibi durumlarda ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları riski artar ve bu nedenle FENOPEN dikkatli kullanılmalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FENOPEN şurup ve oral kontraseptiflerin eş zamanlı kullanımında; hormonal kontraseptiflerin etkililiğinde göz ardı edilemeyecek bir azalma olur. Bu nedenle hormonal olmayan kontraseptiflerin kullanımı önerilir.

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

Uzun süreli ve tekrarlayan FENOPEN şurup kullanımı dirençli bakteri veya maya ile süperenfeksiyonlara yol açabilir. Hastanın durumu düzenli aralıklara kontrol edilmelidir. İkincil bir enfeksiyon oluşursa uygun önlemler alınmalıdır.

Kalp bozuklukları veya başka kaynaklı ciddi elektrolit rahatsızlıkları olan hastaların tedavisi sırasında, FENOPEN şurubun potasyum içeriği dikkate alınmalıdır.

Spiroket enfeksiyonlarının tedavisinde; ateş, titreme, baş ağrısı, eklem ağrısı gibi genel semptomların ortaya çıkması ya da kötüleşmesi ile karakterize Herxheimer reaksiyonu meydana gelebilir.

Anafilaktik reaksiyon:

Bir anafilaktik reaksiyon durumunda FENOPEN şurup ile tedavi derhal durdurulmalı ve olağan acil önlemler (örn; antihistaminikler, kortikosteroidler, semptomimetikler ve gerekirse yardımcı ventilasyon) uygulanmalıdır.

Psödomembranöz enterokolit:

Endikasyona bağlı olarak FENOPEN şurup tedavisinin durdurulması düşünülmeli ve gerekirse uygun tedavi hemen başlatılmalıdır (örn; etkililiği klinik olarak kanıtlanmış spesifik antibiyotik/ kemoterapötik ajanların uygulanması). Peristaltizmi inhibe eden ilaçlar kontrendikedir.

Ensefalopati:

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

FENOPEN şurup her dozunda 0,67 mmol (26,2mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

FENOPEN şurup her ölçeğinde (5 mL) 1,5 g sukroz içerdiğinden diabetes mellituslu hastalarda kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

FENOPEN şurup 5 mL 25,8 mg sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid ile birlikte kullanım penisilinlerin renal atılımını azalması sonucu fenoksimetilpenisilinün yükselmiş ve uzamış plazma ve safra seviyelerine sebep olabilir. İndometazin, fenilbutazon, salisilatlar veya sülfonpirazon ile birlikte kullanım yükselmiş veya uzamış serum seviyelerine sebep olabilir.

FENOPEN şurup bakteriyostatik kemoterapötik ajanlar/ antibiyotiklerle (ör. tetrasiklinler, kloramfenikol veya sülfonamidler) kombine edildiğinde aktivitesi azalabilir veya kaybolabilir.

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

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Bugüne kadar fenoksimetilpenisilin hiçbir türde zararlı etki göstermediğinden doğru endikasyonda FENOPEN, laktasyonun herhangi bir aşamasında kullanılabilir.

Fenoksimetilpenisilin anne sütüne geçmektedir. Anne sütündeki konsantrasyonun maksimum seviyesi, maksimum serum konsantrasyonun yaklaşık %50'si kadardır. Laktasyon döneminde kullanılan FENOPEN, infantlarda diyareye ve mukoz membranlarında maya kolonizasyonuna neden olabilir. Emziren annelerde dikkatle kullanılmalıdır

Üreme yeteneği/ Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers etkiler MedDRA sistemine göre sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Başışıklık sistemi hastalıkları:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

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

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

Çok seyrek: 6-amino-penisillanik asit grubuna olan duyarlılıktan dolayı meydana gelen ciddi alerjik reaksiyonlar (ilaç ateşı, artralji, anjionörotik ödem, larenks ödemi, bronkospazm, çarpıntı, dispne, serum hastalığı, alerjik vaskülit, Stevens-Johnson Sendromu, Lyell Sendromu gibi ciddi büllöz deri reaksiyonları ve hayatı tehdit edebilecek kan basıncı düşüşü, hipotansiyon gibi).

Bilinmiyor: Herxheimer reaksiyonu (bkz. bölüm 4.4).

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aseptik menenjit

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Siyah tüylü dil

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

Bilinmiyor: Ağızda geçici kuruluk ve tat alma bozukluğu.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (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

Fenoksimetilpenisilinin toksisitesi düşüktür ve geniş bir terapötik aralığa sahiptir.

Diğer penisilinler ile ortak olarak çoklu terapötik dozun tek seferde oral alımı sonucu, fenoksimetilpenisilinin akut toksisitesi görülmemiştir.

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

Doz aşımı için tedavinin kesilmesi dışında özel önlemler gerekmemektedir.

Fenoksimetilpenisilin hemodiyaliz ile elimine edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması:

Fenoksimetilpenisilinin etki mekanizması; penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) (örn. transpeptidazlar) blokajı yoluyla bakteri hücre duvarı sentezini (proliferasyon fazında) inhibisyonuna dayanır. Bu olay bakterisidal etki ile sonuçlanır.

Farmakokinetik ve farmakodinamik arasındaki ilişki:

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

Direnç mekanizmaları

Fenoksimetilpenisiline karşı direnç aşağıdaki mekanizmalardan türetilir:

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

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

Kırılma noktaları:

Olağan seyreltme serileri kullanılarak benzilpenisilin ile fenoksimetilpenisilinin duyarlılığı yürütülmüştür. Duyarlı ve dirençli patojenler için aşağıdaki minimum inhibitör konsantrasyonları belirlenmiştir.

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

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

Almanya’da edinilen direnç prevalansı

Ayrı türlerin edinilen direnç prevalansı lokasyon ile duyarlılığın derecesi ve direncin miktarı zaman içinde değişebilir.

Bu nedenle –özellikle de ciddi enfeksiyonların uygun şekilde tedavi edilebilmesi için- direnç durumu ile ilgili bölgesel verilere gereksinim vardır. Bölgesel direnç nedeniyle fenoksimetilpenisilinin etkililiği hakkında şüphe duyulması halinde, uzman tedavi görüşüne başvurulmalıdır. Özellikle ciddi enfeksiyonlarda veya tedavinin başarısız olması halinde mikrobiyolojik tanı –patojenin ve fenoksimetilpenisiline duyarlılığının doğrulanması- önerilir.

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

Normalde duyarlı türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
<i>Actinomyces israelii</i> ^U
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ^U
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ^U
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^U
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ^U
(Grup C ve G streptokoklar)
"Viridans" grubu streptokoklar ^{U^}
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^U
<i>Eikenella corrodens</i> ^{U, S}
<i>Haemophilus influenzae</i> ^S
Anaerobik mikroorganizmalar
<i>Clostridium perfringens</i> ^U
<i>Clostridium tetani</i> ^U
<i>Fusobacterium</i> spp. ⁰
<i>Peptoniphilus</i> spp. ⁰
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ⁰

<i>Veillonella parvula</i> ⁰
Diğer mikroorganizmalar
<i>Treponema pallidum</i> ⁰

Edinilmiş direncin kullanımda sorun yaratabileceği türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^{\$}

Doğal olarak dirençli türler
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar
Bütün <i>Enterobacteriaceae</i> türleri
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobik mikroorganizmalar
<i>Bacteroides</i> spp.
Diğer mikroorganizmalar
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Fenoksimetilpenisilin dokulara kolaylıkla yayılır ve organ ve vücut sıvılarının çoğunda terapötik etkili konsantrasyona ulaşır. Beyin zarı iltihabı durumunda bile, fenoksimetilpenisilin serebrospinal sıvıya geçen miktarı çok azdır.

Fenoksimetilpenisilin yaklaşık 75 ± 14 oranında serum proteinine bağlanır ve böylece 48 'de benzilpenisilin bağlanmasından daha yüksektir. Belirgin dağılım hacmi $15,3 \pm 1,17$ L arasındadır.

29 gebe kadına doğum sırasında fenoksimetil penisilin verilmiştir. Maternal kanda fetal kan seviyesi 44 konsantrasyonda idi. Amniyotik sıvıda ölçülen seviye, maternal plazmada olanların 58 'i idi. Tek doz fenoksimetilpenisilinden sonra, anne sütündeki plazma konsantrasyonlarına karşılık gelen konsantrasyonların oranı $0,15$ ortalama ile $0,05$ ila $1,02$ arasında değişmiştir. Emziren anne tarafından alınan dozun yaklaşık $0,2$ 'si anne sütü ile bebeğe ulaşmıştır.

Biyotransformasyon: Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Dozun yaklaşık 34 ± 20 'si idrarda inaktif metabolitleri şeklinde atılır (penisilloik asit gibi). Değişmeyen fenoksimetilpenisilin ve metabolitlerinin atılımı neredeyse sadece idrar yoluyla.

Uygulanan dozun $29-43$ 'ü idrarda 12 saat içinde; değişmeden, mikrobiyolojik olarak aktif formda atılır. Absorbe olan miktarın tamamı ana madde ve metabolitleri şeklinde, 24 saat içinde idrarla atılır.

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

Böbrek fonksiyonları normal olan kimselerde tübüler sekresyonla hızlı bir şekilde atılır.

Oral uygulamanın ardından 30 'u böbrekler aracılığı ile aktif antibakteriyel form şeklinde elimine edilirken, 20 'si ise beta laktam halkasının parçalanmasıyla oluşan inaktif metabolitlerine dönüşerek atılır.

Yeni doğanlarda, bebeklerde ve böbrek fonksiyonları azalmış kimselerde itrah önemli derecede gecikir.

Biyoyararlanım

Referans ürün ile 14 gönüllünün katılımıyla 1986 yılında yapılan bir biyoyararlanım çalışmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Uygulama koşulu: aç karnına

	Test ürünü	Referans ürün
Doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) [mg/l]	9,85±3,01	8,47±2,58
Konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) [mg·saat/L]	13,51±4,34	12,19±3,94
Doruk plazma konsantrasyonuna erişme süresi (t_{maks}) [s], (LC ile ölçülmüştür)	0,77±0,39	1,02±0,41

EAA, C_{maks} ve t_{maks} değerleri aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Sıçanlarda ve farelerde yapılan uzun süreli çalışmalar, fenoksimetilpenisilinin tümör oluşturuıcı belirtisini göstermemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
Sodyum benzoat (E211)
Potasyum sorbat
Sodyum siklamat
Sodyum sitrat dihidrat
Susuz sitrik asit
Toz ahududu aroması

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Kuru toz sulandırıldıktan sonra şişenin ağzı kapatılarak 10 gün süre ile buzdolabında (2-8°) muhafaza edilebilir.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği

Karton kutuda, beyaz polietilen kapak ile kapatılmış, üzerinde 150 mL seviye çizgisi bulunan amber renkli Tip III cam şişelerde, 1,25-2,5-5 mL işaretli polistiren kaşık ve kullanma talimatıyla birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.ř.
Beyođlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/589

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.10.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ