

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CROXİLEX[®] ES 600 mg /42,9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL’de:

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat (688.8 mg) olarak).....600 mg

Klavulanik asit (Potasyum klavulanat (51.09 mg) olarak).....42,9 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Beyazdan sarımsı renge kadar renkte toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

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

CROXİLEX ES, pediatrik hastalarda CROXİLEX ES’e duyarlı organizmaların yol açtığı bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir.

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (KBB dahil); örneğin: *Streptococcus pneumonia* (penisilin MİK ≤ 4 mcg/mL), *Haemophilus influenzae*[#] ve *Moraxella catarrhalis*[#]’ten kaynaklanan nükseden veya kronik orta kulak iltihabı. Böyle hastalar çoğunlukla önceki 3 ay içinde akut orta kulak iltihabı için antibiyotik tedavisi almış, 2 yaşında ve daha küçük olan veya kreşe giden hastalardır.
- Tipik olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*[#], *Moraxella catarrhalis*[#] ve *Streptococcus pyogenes*’in neden olduğu tonsillo-farenjit ve sinüzit.
- Alt solunum yolu enfeksiyonları; örneğin tipik olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*[#] ve *Moraxella catarrhalis*[#]’in neden olduğu lobar pnömoni ve bronkopnömoni.
- Tipik olarak *Staphylococcus aureus*[#] ve *Streptococcus pyogenes*’in neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

Bu bakteri türlerinin bazı üyeleri, amoksisiline duyarsız hale gelmelerini sağlayan beta-laktamaz üretirler (bkz. Bölüm 5.1).

CROXİLEX ES'e duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen CROXİLEX ES dozu, 10 gün boyunca, 12 saat arayla, ikiye bölünmüş doz halinde verilen 90/6,4mg/kg/gün'dür (aşağıdaki tabloya bakınız). Ağırlığı 40 kg'ın üzerinde olan pediyatrik hastalar veya yetişkinler üzerinde herhangi bir deneyim yoktur. 3 aylıktan küçük çocuklarda CROXİLEX ES ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Vücut Ağırlığı (kg)	90/6,4 mg/kg/gün dozajını sağlayan CROXİLEX ES miktarı
8	Günde iki kez 3 mL
12	Günde iki kez 4,5 mL
16	Günde iki kez 6 mL
20	Günde iki kez 7,5 mL
24	Günde iki kez 9 mL
28	Günde iki kez 10,5 mL
32	Günde iki kez 12 mL
36	Günde iki kez 13,5 mL

CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyon diğer amoksisilin-klavulanat süspansiyonlarıyla aynı miktarda klavulanik asit (potasyum tuzu olarak) içermez. CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyon, her 5 mL'de 42,9 mg klavulanik asit içerirken, CROXİLEX-BID 200/28 Oral Süspansiyon her 5 mL'de 28,5 mg klavulanik asit, CROXİLEX-BID 400/57 Fort Oral Süspansiyon ise her 5 mL'de 57 mg klavulanik asit içerir. Bu nedenle, CROXİLEX-BID 200/28 Oral Süspansiyon ve CROXİLEX-BID 400/57 Forte Oral Süspansiyon, CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz yerine kullanılmamalıdır çünkü bu ürünler birbirlerinin yerine kullanılamaz.

Uygulama şekli:

Gastrointestinal intoleransı en aza indirmek için CROXİLEX ES yemekle birlikte alınmalıdır.

Tedavi, gözden geçirilmeden 14 günden fazla uzatılmamalıdır.

Tedavi parenteral olarak başlatılıp bir oral preparat ile sürdürülebilir.

Kullanmadan önce oral süspansiyon iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Kreatinin klerensi 30 mL/dak veya üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 30 mL/dak altında olan çocuklarda CROXİLEX ES kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliğinde doz dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır; karaciğer fonksiyonları düzenli aralıklarla izlenmelidir. Doz önerisinde bulunmaya temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda belirtilen pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bilgileri pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

Geriyatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

CROXİLEX ES, diğer beta-laktam ajanlara karşı (örn. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. anafilaksi) olan hastalarda kontrendikedir.

CROXİLEX ES, amoksisilin/klavulanik asit ile ilişkili sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu geçmişi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CROXİLEX ES ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin ve diğer beta-laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık hikayesinin varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. İlaça bağlı enterokolit sendromu (DIES) çoğunlukla amoksisilin/klavulanik asit alan çocuklarda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). DIES, alerjik deri veya solunum semptomlarının yokluğunda, başlıca semptomu uzun süreli kusma (ilaç uygulamasından 1-4 saat sonra) olan alerjik bir reaksiyondur. Diğer semptomlar karın ağrısı, diyare, hipotansiyon veya nötrofili ile birlikte lökositozdan oluşabilir. Şoka kadar ilerleyen ciddi vakalar görülmüştür. Alerjik bir reaksiyon meydana gelmesi halinde, CROXİLEX ES tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Bir enfeksiyonun amoksisiline duyarlı organizma/organizmalara bağlı olduğu kanıtlanırsa, resmi kılavuzlara göre amoksisilin/klavulanik asitten amoksisiline geçiş göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin kullanımını takiben görülen kızamık benzeri döküntü enfeksiyöz mononükleoz ile ilişkili olabileceğinden eğer enfeksiyöz mononükleoza ilişkin bir şüphe var ise CROXİLEX ES

tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin ile tedavi sırasında eşzamanlı allopurinol kullanımı alerjik deri reaksiyonları olasılığını artırabilir.

Uzun süreli kullanım bazen duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesi ile sonuçlanabilir.

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize eksantematöz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon CROXİLEX ES'in bırakılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımı kontrendike hale gelir.

Amoksisilin/klavulanik asit karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgusu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Karaciğer olayları daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedaviyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar, genellikle tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar ancak bazı olgularda tedavinin kesilmesinin ardından birkaç haftaya kadar belirgin hale gelmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve son derece nadir koşullarda ölümler bildirilmiştir. Bunlar hemen her zaman altta yatan ciddi hastalığı olanlarda ya da eşzamanlı olarak karaciğer üzerinde etkili olma potansiyeli bilinen ilaçları kullananlarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti, haftıdan 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, amoksisilin/klavulanik asit tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer fonksiyonları ve hematopoetik fonksiyonlar dahil olmak üzere organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilir.

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

Azalmış idrar çıkışı olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri (akut renal hasarı da içeren) görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalürisi olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilir. Mesane kateteri olan hastalarda düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (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.

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

Amoksisilin/klavulanik asit alan ve daha sonra *Aspergillus* enfeksiyonunun bulunmadığı saptanan hastalarda Bio-Rad Laboratuvarları Platelia *Aspergillus* EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratuvarları Platelia *Aspergillus* EIA testi ile *Aspergillus*-dışı polisakkaridler ve polifuranozlar arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle amoksisilin/klavulanik asit alan hastalardaki pozitif test sonuçları dikkatli yorumlanmalı ve başka tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri etkileşim raporları alınmaksızın uygulamada yaygın olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte literatürde asenokumarol veya varfarinle idame ettirilen ve bir amoksisilin kürü reçete edilen hastalarda artmış uluslararası normalize oran (INR) vakaları mevcuttur. Eşzamanlı uygulama gerekli ise, protrombin zamanı veya uluslararası normalize oran (INR) amoksisilin ilavesi veya kesilmesi durumunda dikkatlice izlenmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar da gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8).

Metotreksat

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

Probenesid

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

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. Bu nedenle, mikofenolat mofetil dozunda bir değişiklik normalde klinik greft fonksiyon bozukluğu kanıtı yokluğunda gerekli olmayacaktır. Öte yandan, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa süre sonra yakın klinik takip yürütülmelidir.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve CROXİLEX ES'in birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi CROXİLEX ES, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. 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 CROXİLEX ES, 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

Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir. Preterm, prematüre fetal membran rüptürü görülen kadınlarda yürütülen tekli bir çalışmada, amoksisilin/klavulanik asit ile profilaktik tedavinin neonatlarda artmış nekrotizan enterokolit riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Hekim tarafından zorunlu bulunmadıkça gebelik sırasında kullanımdan kaçınılmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlara insanlarda uygulanan dozun 10 katı dozda) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, CROXİLEX ES teratojenik etki göstermemiştir.

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Laktasyon

CROXİLEX ES'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asidin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz mebranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

1,200 mg/kg/güne varan oral dozlarda (vücut yüzey alanı temelinde maksimum yetişkin insan dozunun 5.7 katı) CROXİLEX ES'in, 2:1 oranında amoksisilin:klavulanat formülasyonu ile dozlanmış sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CROXİLEX ES'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 bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

En çok raporlanan istenmeyen etkiler diyare, bulantı ve kusmadır.

CROXİLEX ES ile yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen ve MedDRA sistem organ sınıfına göre ayrılan advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmektedir.

İstenmeyen etkilerin meydana gelme sıklıklarına göre sınıflandırılması için aşağıdaki terminolojiler kullanılmıştır:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 1.000 ila $< 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$

Çok seyrek $< 1/10.000$

Bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Mukokutanöz kandidiazis

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni.

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülositoz, hemolitik anemi. kanama ve protrombin zamanında uzama¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem⁹, anafilaksi⁹, serum hastalığı benzeri sendrom⁹, aşırı duyarlılık vaskülit⁹

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite, konvülziyonlar¹, aseptik menenjit.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı², kusma.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit³, ilaca bağlı enterokolit sendromu (DIES), akut pankreatit, siyah tüylü dil (dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması), dişte renk değişikliği⁴

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: AST ve/veya ALT⁵'da artış

Bilinmiyor: Hepatit⁶ ve kolestatik sarılık⁶

Hepatik olaylar daha çok erkeklerde ve yaşlılarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedaviyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar, genellikle tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar ancak bazı tedavinin kesilmesinin ardından birkaç haftaya kadar belirgin hale gelmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve son derece nadir koşullarda ölümler bildirilmiştir. Bunlar hemen her zaman altta yatan ciddi hastalığı olanlarda eşzamanlı olarak karaciğer üzerinde etkili olma potansiyeli bilinen ilaçları kullananlarda meydana gelmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları⁷

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bullöz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP)¹, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), linear IgA rahatsızlığı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (akut böbrek hasarı da içeren)⁸ (bkz. Bölüm 4.9).

¹bkz. Bölüm 4.4

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

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

⁴Çocuklarda çok nadir olarak yüzeysel dişte renk değişikliği bildirilmiştir. Genellikle fırçalama ile giderilebildiğinden, iyi bir ağız hijyeni dişte renk değişimini önlemeye yardımcı olabilir.

⁵Beta-laktam sınıfı antibiyotikler ile tedavi edilmiş hastalarda AST ve/veya ALT'de orta düzeyde artış bildirilmekle birlikte bu bulguların anlamı bilinmemektedir.

⁶Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

⁷Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm

4.4).

⁸bkz. Bölüm 4.9

⁹bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesi bozuklukları belirgin olabilir. Bazı durumlarda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonunda bozulmuş hastalarda ve yüksek dozları alanlarda konvülsiyonlar meydana gelebilir.

Amoksisilinin ağırlıklı olarak büyük dozlarının intravenöz uygulanmasından sonra mesane kateterlerinde çöktüğü bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4)

İntoksikasyon tedavisi

Gastrointestinal semptomlar su/elektrolit dengesine dikkat edilerek semptomatik olarak tedavi edilebilir. Amoksisilin/klavulanik asit dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması:

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

Amoksisilin dirençli bakterilerin ürettiği beta-laktamazlarla parçalanmaya duyarlıdır ve bu nedenle tek başına amoksisilinin aktivite spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:

Minimum inhibe edici konsantrasyon üzerindeki süre (T>MİK) amoksisilin için ana etkililik belirleyici etken olarak kabul edilir.

Direnç mekanizmaları

Amoksisilin/klavulanik aside direnç için başlıca iki mekanizma mevcuttur:

- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit ile inhibe olmayan bakteriyel beta-laktamazlar ile inaktivasyon.
- Hedef için antibakteriyel ajanın afinitesini azaltan, PBP’lerde değişiklik

Bakterilerin veya atım pompası mekanizmalarının geçirmezliği özellikle Gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Kesim Noktaları

Amoksisilin/klavulanik asit için MİK kesim noktaları, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) kesim noktalarıdır.

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (mg/L)	
	Duyarlı $\leq$	Dirençli $>$
Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında <i>Enterobakterler</i>	32 ¹	32 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp.	Dipnotlara bakınız ^{2,3,4}	Dipnotlara bakınız ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁵	4 ^{1,6}	8 ^{1,6}
Streptokok grup A, B, C ve G ⁷	Dipnotlara bakınız ⁸	Dipnotlara bakınız ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	0.5 ¹	1 ¹
Viridans grubu streptokoklar ⁷	Dipnotlara bakınız ^{9,10}	Dipnotlara bakınız ^{9,10}
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.001 ¹	2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 ¹	1 ¹
<i>Pasteurella multocida</i>	1 ¹	1 ¹
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0.001 ¹	8 ¹
Türlerle ilişkili olmayan kesim noktaları	2 ¹	8 ¹

¹ Duyarlılık testi amacına yönelik olarak, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/L’ye sabitlenmiştir.

² Çoğu *S. aureus* penisilinaz üretir ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin’e dirençli kılar. Testte benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlı bulunan stafilokoklar, tüm penisilinlere duyarlı

olarak bildirilebilir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı olan stafilocoklar, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, izoksazolipenisilinlere (oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin) ve nafsiline duyarlıdır. Oral olarak verilen ajanlar için, enfeksiyon bölgesinde yeterli maruziyetin sağlanmasına özen gösterilmelidir. Sefoksitine dirençli olan izolatlar tüm penisilinlere dirençlidir.

³ Stafilocokların çoğu penisilnaz üretirler ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin'e dirençli kılar. Güncel olarak hiçbir yöntem, tüm stafilocok türlerinde penisilnaz üretimini güvenilir bir şekilde saptayamamaktadır, ancak yukarıda söz edildiği üzere gibi sefoksitin ile metisilin direnci saptanabilir.

⁴ Ampisiline duyarlı *S. saprophyticus* *mecA*-negatiftir ve ampisilin, amoksisilin ve piperasiline duyarlıdır (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan).

⁵ Enterokoklardaki aminopenisilin kesim noktaları, intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Oral uygulama sadece üriner sistem enfeksiyonlarında geçerlidir.

⁶ Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin duyarlılığı (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan) çıkarımı ampisilin temel alınarak yapılabilir. Ampisiline direnç *E. faecalis*'te yaygın değildir (MİK ile doğrulayın), ancak *E. faecium*'da yaygındır.

⁷ Beta-laktamaz inhibitörü eklenmesi ek klinik yarar sağlamaz.

⁸ Streptokok grup A, B, C ve G'nin penisiline duyarlılığı çıkarımında, benzilpenisiline duyarlılık temel alınmaktadır (menenjit dışındaki endikasyonlarda) ancak streptokok grup B için fenoksimetilpenisilin ve izoksazolipenisilin buna istisnadır.

⁹ Benzilpenisilin (MİK veya disk difüzyon), viridans grubu streptokoklarda beta-laktam direncini taramak için kullanılabilir. Tarama negatif olarak kategorize edilen izolatların, klinik kesim noktalarının listelendiği beta-laktam ajanlara duyarlı olduğu bildirilebilir ("Not" ile bildirilenler dahil). Tarama pozitif olarak sınıflandırılan izolatlar, her bir ajana duyarlılık açısından test edilmelidir.

¹⁰ Benzilpenisilin taraması negatif izolatlar için (inhibisyon zonu ≥ 18 mm ya da MİK ≤ 0.25 mg/L), benzilpenisilin veya ampisilin temel alınarak duyarlılık çıkarımı yapılabilir. Benzilpenisilin taraması pozitif izolatlar için (inhibisyon zonu < 18 mm ya da MİK > 0.25 mg/L), duyarlılık çıkarımı için ampisilin temel alınır.

Direnç prevalansı seçili türler için coğrafik açıdan ve zamanla çeşitlilik gösterebilir ve dirence ilişkin yerel bilgiler özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken arzu edilir. Gerektiğinde yerel direnç prevalansı enfeksiyonların en azından bazı tiplerinde ajanın faydasından şüphelenmesine yol açacak şekilde olduğunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

<u>Genellikle duyarlı türler</u>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) ^{\$} <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ve diğer beta hemolitik streptokoklar
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Legionella pneumophila</i>
<u>Diğer mikroorganizmalar</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
^{\$} Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir. ¹ Yalnızca onaylı endikasyonlarda penisiline dirençli olan <i>Streptococcus pneumoniae</i> 'nin amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavisi uygundur (bkz. Bölüm 4.1). ² Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Amoksisilin/klavulanik asidin her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen ayrışır. İki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. Oral uygulamayı takiben amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık %70 oranında serumda serbest halde bulunur. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (T_{maks}) her durumda yaklaşık bir saattir.

Aşağıda, pediatrik hastalara her 12 saatte bir 45 mg/3,2 mg/kg olarak uygulanan amoksisilin/klavulanik asit için farmakokinetik parametreler yer almaktadır.

Formülasyon	Cmaks (mcg/mL)	Tmaks* (saat)	EAA (µg.sa/ml)	T1/2 (saat)
12 saatte bir 45 mg/kg AMK	Amoksisilin			
	15,7 ±7,7	2 (1-4)	59,8 ±20	1,4 ±0,35

ve 3,2 mg/kg KA olarak uygulanan amoksisilin/klavulanik asit	Klavulanik asit			
	1,7 ± 0,9	1,1 (1-4)	4 ±1,9	1,1 ±0,29
AMK: Amoksisilin, KA:Klavulanik asit *Ortanca (medyan)				

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

Dağılım:

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

İntravenöz uygulamadan sonra safra kesesinde, abdominal dokularda, deri, yağ, kas dokularında, sinoviyal ve peritoneal sıvılarda, safra ve iltihapta hem amoksisilin hem de klavulanik asit bulunmuştur. Amoksisilinin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, bileşenlerden herhangi biri için ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir. Anne sütünde eser miktarda klavulanik asit de saptanabilmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Hem amoksisilin hem de klavulanik asidin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisiloid asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda büyük oranda metabolize olur, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir, buna karşılık klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır.

Amoksisilin/klavulanik asidin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir amoksisilin/klavulanik asit tabletinin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilinin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asidin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin idrarla atılım miktarının %50-85 ve klavulanik asidin %27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak Amoksisilin/klavulanik asidin 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. Yaşamın ilk haftasındaki çok küçük çocuklar için (preterm yeni doğanlar dahil) uygulama aralığı renal eliminasyon yolağının gelişmemiş olmasından dolayı günde iki kez uygulamayı aşmamalıdır. Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevinin izlenmesi yararlı olabilir.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan amoksisilin/klavulanik asit uygulanmasından sonra cinsiyetin amoksisilin ya da klavulanik asidin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

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.

Amoksisilin/klavulanik asit ile karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon, Tip A (Kollidon CL)

Silikon Dioksit (Syloid AL-1FP) Silika,

Kolloidal Anhidr. (Aerosil 200)

Karboksimetil Selüloz Sodyum (Karmelloz Sodyum)

Ksantan Gum

Asesülfam Potasyum

Sakkarin Sodyum

Çilek Esansı S-139770

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Kullanıma hazırlanan süspansiyon buzdolabında (2-8°C) saklanmalı ve 10 gün içinde kullanılmalıdır. Oral süspansiyon tozu iyice kapatılmış ambalaj içinde, kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

CROXİLEX ES 600/42,9 mg Oral Süspansiyon Hazırlamak için Kuru Toz, 5 mL'lik 1 adet plastik kaşık ile birlikte 150 mL'lik bal renkli 100 mL seviye çizgili veya 200 mL'lik bal renkli 150 mL seviye çizgili cam şişelerde bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

CROXİLEX ES süspansiyonun hazırlanması:

CROXİLEX ES toz halindedir, bu yüzden ilk önce sulandırmak gerekir. CROXİLEX ES'i sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Şişe ağzında yer alan emniyet bandının bozulmamış olduğuna emin olunuz.

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerindeki işaretli çizginin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve tozu süspansiyon haline getirmek için 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. Kalan suyu (1/3) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve **şişeyi yeniden çalkalayınız (100 ml süspansiyon için toplam 90 ml, 150 ml süspansiyon için toplam 135 ml su ilave edilmelidir).**

Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir.

4. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanarak hastaya veriniz.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyon'un rengi, kullanımı sırasında hafifçe sararma gösterebilir. Bu durumun ilacın etkililiği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Eğer CROXİLEX ES'i 2 yaşından küçük bir çocuğa verecekseniz, süspansiyonu vermeden hemen önce su kullanarak çalkalayıp seyreltebilirsiniz. Seyreltilmiş süspansiyonu saklamayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4 Maslak
Office Building Kat: 7-8 34485 Maslak,
Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

2018/511

9. İLK RUHSAT TARİHİ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 21.09.2018

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ