

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOPRAMOXİN 250 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül, 250 mg amoksisiline eşdeğer 294,119 mg amoksisilin trihidrat (buzağı kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler:

Tartrazin (E102) %0,1

Gün batımı sarısı FCF (E110) %0,42

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kırmızı renkli 1 no.'lu kapsül içinde beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TOPRAMOXİN 250 mg kapsül, duyarlı bakterilerin etken olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel sinüzit,
- Akut otitis media,
- Akut streptokokal tonsillit ve farenjit,
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi
- Toplum kökenli pnömoni,
- Akut sistit,
- Hamilelikte asemptomatik bakteriüri,
- Akut pyelonefrit,
- Tifoid ve paratifoid ateş,
- Selülitin eşlik ettiği diş absesi
- Proteze bağlı eklem enfeksiyonları,
- *Helicobacter pylori* eradikasyonu,
- Lyme hastalığı.
- Endokardit profilaksisi



Yukarıdaki endikasyonlardan bazılarında tedaviye parenteral amoksisilin ile başlanması tercih edilebilir.

İlaça dirençli bakteri gelişiminin azaltılması ve TOPRAMOXİN'in ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliklerinin sürdürülebilmesi için TOPRAMOXİN sadece duyarlı olduğu kanıtlanmış veya duyarlı olduğundan kuvvetle şüphe edilen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmalıdır.

Kültür ve duyarlılık testleri bulunmakta ise, antibakteriyel tedavinin seçilmesinde ve değiştirilmesinde bu testlerin sonuçlarından yararlanılmalıdır. Bu tür verilerin bulunmaması durumunda, yerel epidemiyolojik ve duyarlılık paternleri ampirik tedavi seçimine katkıda bulunabilir.

Gerektiğinde uygun görülen cerrahi müdahaleler de uygulanmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

TOPRAMOXİN için doz hesaplanırken;

- Şüphe edilen patojenler ve bu patojenlerin antibiyotiklere karşı olan duyarlılığı,
- Enfeksiyon bölgesi ve enfeksiyonun şiddeti,
- Hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonları göz önüne alınmalıdır.

40 kg üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde:

Endikasyon	Doz
Akut bakteriyel sinüzit	8 saatte bir 250 mg ila 500 mg veya 12 saatte bir 750 mg ila 1 g Ciddi enfeksiyonlarda her 8 saatte bir 750 mg ila 1 g Akut sistit günde 2 kez 3 g ile bir gün tedavi edilebilir.
Gebelikteki asemptomatik bakteriüri	
Akut piyelonefrit	
Selülitin eşlik ettiği dış absesi	
Akut sistit	
Akut otitis media Akut streptokokal tonsillit ve farenjit Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Her 8 saatte bir 500 mg, 12 saatte bir 750 mg ila 1 g, Ciddi enfeksiyonlarda her 8 saatte bir 750 mg ila 1 g 10 gün boyunca
Toplum kökenli pnömoni	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g
Tifoid ve paratifoid ateş	Her 8 saatte bir 500 mg ila 2 g
Proteze bağlı eklem enfeksiyonu	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g
Endokardit profilaksisi	İşlemden 30 ila 60 dakika önce oral tek doz 2 g
<i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonu	7 gün boyunca bir proton pompa inhibitörü (örn omeprazol, lansoprazol) ve başka bir antibiyotik (örn. klaritromisin, metronidazol) ile beraber kombinasyon halinde günde 2 defa 750 mg ila 1 g



Lyme hastalığı (bkz. Bölüm 4.4)	Erken dönem: 14 gün boyunca (10 ila 21 gün) her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g bölünmüş dozlar halinde verilmek üzere günde maksimum 4 g Geç dönem (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca her 8 saatte bir 500 mg ila 2 g bölünmüş dozlar halinde verilmek üzere günde maksimum 6 g
------------------------------------	---

40 kg altındaki çocuklarda:

Endikasyon	Doz
Akut bakteriyel sinüzit	Bölünmüş dozlar halinde 20 – 90 mg/kg/gün*
Akut otitis media	
Toplum kökenli pnömoni	
Akut sistit	
Akut piyelonefrit	
Selülitin eşlik ettiği diş absesi	
Akut streptokokal tonsillit ve farenjit	Bölünmüş dozlar halinde 40 – 90 mg/kg/gün
Tifoid ve paratifoid ateş	3 eşit dozda verilmek üzere 100 mg/kg/gün
Endokardit profilaksisi	İşlemden 30 ila 60 dakika önce oral tek doz 50 mg/kg
Lyme hastalığı	Erken dönem: 10 ila 21 gün boyunca 3 eşit doza bölünerek 25 ila 50 mg/kg/gün Geç dönem (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca 3 eşit doza bölünerek 100 mg/kg/gün
*Günde 2 defa kullanım rejimi en yüksek dozlardaki uygulamalarda tercih edilmelidir.	

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi (mL/dak)	40 kg üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde	40 kg altındaki çocuklarda*
30'dan fazla	Doz ayarlaması gerekmez	Doz ayarlaması gerekmez
10 – 30	En fazla günde 2 kez 500 mg	Günde 2 kez verilmek üzere 15 mg/kg (günde 2 kez maksimum 500 mg)
10'dan az	En fazla günde 500 mg	Günde 1 kez verilmek üzere 15 mg/kg (maksimum 500 mg/gün)
*Çoğu hastada parenteral tedavi tercih edilir		



Hemodiyaliz uygulanan hastalarda

Dolaşımdaki amoksisilin hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

	Hemodiyaliz
40 kg üzerindeki çocuklar ve erişkinler için doz	24 saatte bir 500 mg Hemodiyaliz öncesinde 500 mg'lık ek bir doz verilmelidir. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini sağlayabilmek için hemodiyaliz sonrasında ayrı bir 500 mg'lık ek doz verilmelidir.
40 kg altındaki çocuklar	Günde 1 kez verilmek üzere 15 mg/kg (maksimum 500 mg) Hemodiyaliz öncesinde ek olarak 15 mg/kg uygulama yapılır. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini sağlayabilmek için hemodiyaliz sonrasında ayrı bir 15 mg/kg uygulama yapılır.

Periton diyalizi uygulanan hastalarda

Amoksisilin için en yüksek doz 500 mg/gündür.

Karaciğer yetmezliği:

Doz dikkatle seçilmeli ve karaciğer fonksiyonları periyodik aralıklarla izlenmelidir (Detaylı bilgi için 4.4 ve 4.8 bölümlerine bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıdaki şemada çocuklar için önerilen dozaj, vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olanlar için uygundur.

Vücut ağırlığı 40 kg ve üzerinde olan çocuklara erişkin dozları uygulanmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Genç ve yaşlı hastalar arasında bir yanıt farklılığı olmadığı görülmüştür. Ancak, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceği için bu açıdan daha hassas olunması gerekliliği unutulmamalıdır. Doz seçimi dikkatli yapılmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Uygulama şekli

TOPRAMOXİN oral kullanım içindir.

TOPRAMOXİN'in absorpsiyonu yiyecekler ile bozulmamaktadır.

Tedavi, intravenöz formülasyonun doz önerilerine göre parenteral olarak başlanabilir ve daha sonra oral preparat ile tedaviye devam edilebilir. Kapsül açılmadan, su ile yutulmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

TOPRAMOXİN, amoksisiline, içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine ve penisiline alerjisi olanlarda kontrendikedir.

Başka bir beta-laktam antibiyotiğe (örn. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) karşı şiddetli ani aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. Anafilaksi) öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.



4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz reaksiyonlar dahil) rapor edilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bu tip reaksiyonlar özellikle birçok alerjene duyarlılığı olan kişilerde ve parenteral uygulamada, oral uygulamaya göre daha sık görülmüştür. Penisilin tedavisine başlamadan önce penisilin, sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı iyice soruşturulmalıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse amoksisilin tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonların adrenalin ile acil tedavisi şarttır. Endikasyona göre oksijen, intravenöz steroidler uygulanmalı ve hava yolunun açık tutulması sağlanmalıdır. Gerekirse entübasyon uygulanmalıdır.

Sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı bildirilen hastalarda penisilinlere karşı da çapraz alerji bildirilebilir.

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

Duyarlı olmayan mikroorganizmalar

Patojenin amoksisiline karşı daha önceden duyarlı olduğunun bilinmediği ve belgelenmediği veya amoksisilin tedavisinin uygun olma ihtimali yüksek olmadığı sürece, amoksisilin bazı enfeksiyon türlerinin tedavisi için uygun değildir. Bu durum özellikle ciddi kulak burun boğaz enfeksiyonu veya idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların tedavi seçiminde önemlidir.

Konvülziyonlar

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda veya predispozan faktörleri olan hastalarda (konvülziyon öyküsü, tedavi edilen epilepsi veya meningeal bozukluk gibi) veya yüksek doz amoksisilin alan hastalarda konvülziyonlar olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amoksisilin atılımı azalacağından bozukluğun derecesine göre günlük toplam dozun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Deri reaksiyonları

Tedavi başlangıcında, püstüller ile birlikte, ateşli, yaygın eritem görülmesi akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların



ortaya çıkması TOPRAMOXİN tedavisinin kesilmesini gerektirir ve sonraki amoksisilin uygulamaları kontrendikedir.

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

Lenfoblastik lösemili ve muhtemelen HIV enfeksiyonu olan hastalar özellikle amoksisilin kullanımı ile eritemli döküntüler geliştirmeye eğilimlidir. Deri döküntüsü meydana gelirse amoksisilin tedavisi kesilmelidir.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisinden sonra Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Bu, amoksisilinın Lyme hastalığının bakteriyel etkeni ve bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi* üzerindeki direk bakterisidal etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu durumun, Lyme hastalığının antibiyotik ile tedavisi sırasında yaygın ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir sonucu olduğu konusunda hastalara bilgi verilmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalması

Uzun süreli kullanımı duyarlı olmayan mikroorganizmalarda aşırı büyümeye neden olabilir (süperenfeksiyon).

Neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, şiddeti hafiften yaşamı tehdit edene kadar değişebilen antibiyotikle ilişkili kolit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, herhangi bir antibiyotik uygulaması sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisi dikkate almak önemlidir.

Antibiyotikle ilişkili kolit meydana gelirse, amoksisilin derhal kesilmeli, bir doktora danışılmalı ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır. Böyle bir durumda anti-peristaltik etkili tıbbi ürünlerin kullanımı kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavilerde renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyonlarda dahil olmak üzere organ ve sistemler periyodik olarak değerlendirilmelidir. Karaciğer enzim seviyelerinde artış ve kan sayımlarında değişiklikler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Antikoagülanlar

Amoksisilin kullanan hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Eş zamanlı antikoagülan kullanan hastalarda uygun takipler yapılmalıdır. Arzu edilen seviyelerin korunabilmesi için oral antikoagülanlarda doz ayarlamasının yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Kristalüri

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



Laboratuvar testleri ile etkileşim

Kan ve idrarda yüksek amoksisilin seviyeleri bazı laboratuvar testlerini etkileyebilir.

Amoksisilin yüksek idrar konsantrasyonları nedeniyle bazı kimyasal metodlar ile yanlış pozitif sonuçlar çıkabilmektedir.

Amoksisilin tedavisi süresince idrarda glukoz taraması yapılırken enzimatik glukoz oksidaz metodları kullanılmalıdır.

Amoksisilin varlığı gebe kadınlardaki estriol tetkik sonuçlarını etkileyebilir.

TOPRAMOXİN, tartrazin ve gün batımı sarısı içerdiğinden dolayı, alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bakteriostatik antibiyotikler olan kloramfenikol, makrolidler, sulfonamidler ve tetrasiklinler penisilinlerin bakterisidal aktivitesini engelleyebilirler. Bu etkileşim *in vitro* olarak belirlenmiş, ancak klinik önemi tam olarak gösterilememiştir.

Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir, bu durum toksisitede potansiyelinde bir artışa neden olabilir.

Probenisid

Probenisid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenisid amoksisilin renal tübüler sekresyonunu azaltabilir. Probenisid ile birlikte kullanım, amoksisilin kan seviyelerinin artışı ve kan da bulunma süresinin uzamasıyla sonuçlanabilir.

Diğer antibiyotikler gibi TOPRAMOXİN de barsak florasını etkileyerek daha az östrojen emilimine yol açabilir ve oral östrojen/progesteron kontraseptiflerinin etkinliğini azaltabilir.

Allopurinol ile birlikte kullanımı alerjik deri reaksiyonları riskini artırır.

Oral antikoagülanlar ile penisilin grubu antibiyotikler herhangi bir etkileşim bildirilmeksizin pratikte birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak literatürde amoksisilin ile birlikte asenokumarol veya varfarin reçetelenmiş hastalarda INR'de (International Normalized Ratio) artış bildirilen olgular bulunmaktadır. Eğer eşzamanlı kullanım gerekli ise, tedaviye amoksisilin eklenmesi veya çıkarılması ile birlikte protrombin zamanı ve INR dikkatle takip edilmelidir. Oral antikoagülan dozlarının ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltarak olası toksisite riskini artırabilirler. Antibiyotikler oral tifo aşısını inaktive eder.

Laboratuvar testi etkileşimleri

Amoksisilin idrarda yüksek konsantrasyonlara eriştiğinden, glukoz testlerinde yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle idrarda glukozun enzimatik glukoz oksidasyonuna dayanlı testler ile aranması uygundur.

Hamilelerde kullanımı sırasında total konjuge östriol, östriol glukronid, konjuge östron ve östrodiol düzeylerinde geçici azalmalar görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.



Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Yukarıda verilen bilgiler pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon

Östrojen/progesteron içeren oral kontraseptiflerin etkisinde azalma meydana getirebileceğinden tedavi sırasında diğer etkili kontrol yöntemlerinin kullanılması da önerilebilir. (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Fareler ve sıçanlarla yapılan çalışmalarda, insanlarda kullanılan dozun 10 kat yüksek dozlarıyla bile herhangi bir teratojenik etki saptanmamıştır. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabı tam olarak yansıtmayacağından gebelikte ancak açıkça gerekliyse kullanılmalıdır.

Oral ampisilin sınıfı antibiyotikler doğum sırasında zayıf emilirler. Kobay çalışmalarında ampisilinin i.v. kullanımının uterus tonusunda hafif bir azalmaya neden olduğu ve kontraksiyonların sıklığını azalttığı, ancak kontraksiyonların gücünü ve süresini hafifçe artırdığı gözlenmiştir. Amoksisilinin insanlarda doğum sırasında ani veya gecikmiş istenmeyen etkilere neden olup olmadığı veya forseps ya da diğer obstetrik girişim olasılığını ya da yeni doğanın resüsitasyon gereksinimini artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Amoksisilin düşük miktarlarda anne sütüne geçtiğinden sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. Bir sonuç olarak, emzirilen bebekte ishal ve mukozal dokuda mantar enfeksiyonları gelişebilir, bu durumda emzirme durdurulmalıdır. Emziren annelerde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TOPRAMOXİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TOPRAMOXİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. İnsanlar üzerinde yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.



4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerini gösteren hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, konvülsiyon gibi) gelişebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik denemeler ve pazarlama sonrası görülen gözlemlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Mukokütanöz kandidiyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hemolitik anemi, geri dönüşümlü trombositopeni, geri dönüşümlü lökopeni (şiddetli nötropeni veya agranülositozis), kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama (bkz. Bölüm 4.5)

Bilinmiyor: Anemi, trombositopenik purpura, eozinofili ve agranülositoz bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile düzelen bu belirtilerin aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi, anjiyonörotik ödem serum hastalığı ve aşırı duyarlılık vaskülit gibi ciddi alerjik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Jarich-Herxheimer reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4)

Herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğinde tedavi durdurulmalıdır (ayrıca bkz. Deri ve deri altı doku hastalıkları)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hiperkinezi, baş dönmesi, konvülsiyonlar. Konvülsiyonlar, böbrek yetmezliği olan veya yüksek doz alan hastalarda görülebilir (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Aseptik menenjit

Kalp hastalıkları

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Klinik çalışma verileri

Yaygın*: Bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES)



Pazarlama sonrası verileri

Çok seyrek: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil. Bkz Bölüm 4.4), Dilde siyah tüylü görünüm

Hepatobilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık,
ALT ve/veya AST düzeylerinde orta dereceli artış
ALT ve/veya AST'deki artışın önemi belirsizdir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Klinik çalışma verileri

Yaygın*: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Ürtiker ve kaşıntı

Bilinmiyor: Lineer Ig A hastalığı

Pazarlama sonrası verileri

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz ve eksfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) (bkz. Bölüm 4.4) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi deri reaksiyonları (ayrıca bkz. Bağışıklık sistemi hastalıkları)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, kristalüri (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

* Bu advers etkilerin insidansı, amoksisilin alan yaklaşık 6000 yetişkin ve pediyatrik hastayı kapsayan klinik çalışmalardan elde edilmiştir.

Bilinmiyor: Kristalüri (akut böbrek hasarı dahil)

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 bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri

Gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, kusma ve diyare gibi) ve sıvı- elektrolit dengesizlikleri belirgin olabilir.

Az sayıda hastada oligürük böbrek yetmezliği ile sonlanan interstisyel nefrit ve kristalüri bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile geriye dönmüştür.

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

Konvülziyonlar, yüksek doz kullananlarda ve böbrek fonksiyonları zayıflamış olan hastalarda gözlemlenebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).



İntoksikasyon tedavisi

Doz aşımı durumunda, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Kısa bir süre içinde fark edilirse ve herhangi bir kontrendikasyon mevcut değil ise hasta kusturulabilir veya midesi yıkanabilir.

Gastrointestinal semptomlar sıvı-elektrolit dengesine dikkat edilerek semptomatik olarak tedavi edilebilir.

Amoksisilin hemodiyaliz uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktam antibiyotikler, geniş spektrumlu penisilinler
ATC kodu: J01CA04

Etki mekanizması:

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

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

Farmakodinamik/Farmakokinetik ilişkisi Amoksisilin etkililiğinin en önemli belirleyicisi minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) üzerinde geçirilen süredir ($T > MİK$).

Direnç mekanizması

Amoksisiline karşı en önemli direnç mekanizmaları şunlardır,

- Bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon
- Antibiyotiğin hedefine olan affinitesinin azalmasına neden olan PBP değişimi

Bakterinin geçirmezliği ya da efluks pompa mekanizması özellikle Gram negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya direnci artırabilir.

Sınır değerleri

Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi'nin (EUCAST) amoksisilin için MİK sınır değerleri (breakpoints) şöyledir (5. versiyon);

Organizma	MİK sınır değerleri (mg/L)	
	Duyarlı (S) $\leq$	Dirençli (R) $>$
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> türleri.	Not ²	Not ²
<i>Enterococcus</i> türleri ³	4	8
A, B, C ve G grubu streptokok	Not ⁴	Not ⁵
Viridans grubu streptokok	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶



<i>Moraxella catarrhalis</i>	Not ⁷	Not ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
<i>Clostridium difficile</i> ⁸ hariç Gram pozitif anaeroblar,	4	8
Gram negatif anaeroblar ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Türlerden bağımsızların sınır değerleri ¹⁰	2	8
¹ Vahşi tipte Enterobacteriaceae aminopenisilinlere duyarlıdır. Bazı ülkeler vahşi tipte <i>E. coli</i> ve <i>P. mirabilis</i> izolatlarını orta derecede duyarlı olarak sınıflamayı tercih eder. Böyle bir durumda MİK sınır değeri $S \leq 0,5$ mg/L kullanılmalıdır. ² Stafilokokların çoğu amoksisiline karşı dayanıklı olan penisilinaz üretir. Birkaç istisna dışında metisiline dirençli izolatlar tüm beta-laktam ajanlara karşı dirençlidir. ³ Amoksisiline karşı duyarlılık ampisilinden yola çıkılarak bulunabilir. ⁴ A, B, C ve G grubu streptokokların penisilinlere duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılığından yola çıkılarak bulunmuştur. ⁵ <i>Meningitidis</i> izolatları dışındakiler için sınır değerdir. Ampisiline karşı orta dereceli duyarlı olarak sınıflandırılan izolatlarda oral yoldan amoksisilin kullanımından kaçınılmalıdır. Duyarlılık ampisilinin MİK değerlerinden yola çıkılarak bulunmuştur. ⁶ Sınır değerler intravenöz uygulamalara dayanmaktadır. Beta-laktamaz pozitif izolatlar dirençli kabul edilmelidir. ⁷ Beta laktamaz üretenler dirençli kabul edilmelidir. ⁸ Amoksisiline karşı duyarlılık benzilpenisilinden yola çıkılarak bulunabilir. ⁹ Sınır değerler, vahşi tipte izolatları düşük duyarlılıktaki tiplerden ayırt etmeye yarayan epidemiyolojik cut-off değerlerine (ECOFFs, epidemiological cut-off values) dayanmaktadır. ¹⁰ Türlerle ilişkili olmayan sınır değerleri en az günde 0,5 g x 3 veya 4 dozluk (1,5 ila 2 g/gün) uygulamaya dayalıdır.		

Direnç prevalansı coğrafi olarak ve bazı türlerde zamanla değişebilmektedir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisi sırasında yerel direnç bilgisi gerekmektedir. Ajanın yararlılığının en azından bazı enfeksiyon tipleri için şüpheli olduğu yerel direnç prevalansları durumunda uzman görüşüne başvurulmalıdır.

Mikroorganizmaların amoksisiline karşı <i>in vitro</i> duyarlılığı
<u>Yaygın olarak duyarlı türler</u>
Gram-pozitif aeroblar: <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolitik streptokoklar (Gruplar A, B, C ve G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Kazanılmış direncin problem olabileceği türler</u>
Gram-negatif aeroblar: <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i>



<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> Koagülaz negatif <i>staphylococcus Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans grubu streptokok
<u>Gram-pozitif anaeroblar:</u> <i>Clostridium</i> türleri
<u>Gram-negatif anaeroblar:</u> <i>Fusobacterium</i> türleri
<u>Diğer:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Doğal olarak dirençli organizmalar†</u>
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Gram-negatif aeroblar:</u> <i>Acinetobacter</i> türleri <i>Enterobacter</i> türleri <i>Klebsiella</i> türleri <i>Pseudomonas</i> türleri
<u>Gram-negatif anaeroblar:</u> <i>Bacteroides</i> türleri (<i>Bacteroides fragilis</i> 'in birçok suşu dirençlidir).
<u>Diğer:</u> <i>Chlamydia</i> türleri <i>Mycoplasma</i> türleri <i>Legionella</i> türleri
† Kazanılmış direnç mekanizması yokluğunda doğal olarak orta derece duyarlıdır.
£ Penisilinaz ürettiği için <i>S. aureus</i> amoksisiline dirençlidir. Ayrıca bütün metisiline dirençli stafilokoklar amoksisiline dirençlidir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Amoksisilin, fizyolojik pH'da sulu çözelti içerisinde tümüyle çözünür. Oral yolla uygulandığında hızlı ve iyi absorbe olur. Oral uygulama ile amoksisilin yaklaşık %70'i emilir. Pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre (T_{maks}) yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllülere aç karnına günde 3 defa 250 mg amoksisilinin uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmektedir.

C_{maks}	T_{maks}^*	EAA (0-24s)	$T_{1/2}$
($\mu\text{g/mL}$)	(s)	($\mu\text{g.s/mL}$)	(s)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1-2)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$



* Ortanca (dağılım aralığı)		
-----------------------------	--	--

250 ila 3000 mg aralığında biyoyararlanım doz ile doğrusaldır (C_{maks} ve EAA üzerinden ölçülmüştür). Emilim eş zamanlı yiyecek alımından etkilenmemektedir. Amoksisilinin eliminasyonu için hemodiyaliz kullanılabilir.

Dağılım:

Toplam plazma amoksisilininin yaklaşık %18'i proteine bağlıdır ve görünür dağılım hacmi 0,3 ila 0,4 L/kg civarındadır.

İntravenöz uygulamayı takiben amoksisilin, safra kesesi, abdominal doku, deri, yağ, kas dokusu, sinovial ve peritoneal sıvılar, safra ve iltihap içerisinde bulunmuştur. Amoksisilin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Amoksisilin, birçok penisilin gibi, anne sütünde tespit edilebilir (bkz. Bölüm 4.6). Amoksisilinin plasentayı geçtiği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin, kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisiloik asit şeklinde atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir.

Amoksisilinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerensi sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. Amoksisilinin 250 mg veya 500 mg'lık tek doz uygulanmasından sonraki ilk 6 saat süresince yaklaşık %60-70'i değişmeden idrarla atılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, amoksisilinin 24 saatlik bir periyotta idrarla atılımının %50-85 olduğu bulunmuştur.

Eşzamanlı probenesid kullanımı amoksisilinin atılımını geciktirmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin dozunun ikiye katlanması, yaklaşık olarak serum düzeylerinde de iki kat artış meydana getirir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilinin toplam serum klerensi de azalır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaş:

Amoksisilinin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde aynıdır. Böbrek eliminasyon süreçlerinin henüz olgunlaşmamış olması sebebi ile, çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar da dahil olmak üzere) yaşamlarının ilk haftasında günde iki kez uygulamadan daha sık uygulama



yapılmamalıdır. 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 uygulanmasından sonra cinsiyetin amoksisilin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, insanlarda güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme ve gelişim toksisitesine dayanan özel bir tehlike olmadığını göstermektedir. Amoksisilin ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat

Talk

Mısır nişastası

Eritrosin

Tartrazin (E102)

İndigotin

Titanyum dioksit

Gün batımı sarısı (E110)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 16 kapsül içeren Al/PVC blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Toprak İlaç ve Kimyevi Mad. San. Ve Tic. A.Ş.

Hobyar Mah. Ankara Cad. Hoşagası İşhanı

No: 31/516 Fatih/İstanbul



8. RUHSAT NUMARASI

169/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

23.06.1994

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

../../....

