

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEVAMOX 250 mg/5 mL oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL'lik süspansiyon;

250 mg amoksisilin baza eşdeğer amoksisilin trihidrat (sığır, koyun, keçi sütü kaynaklı) içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Her 5 mL'de;

Sodyum karboksimetil selüloz 31,25 mg

Sodyum sakarin 5 mg

Sodyum siklamat 31,25 mg

Sodyum sitrat dihidrat 16,875 mg

F.D. ve C yellow no:6 0,4375 mg

Pudra şekeri 1259,75* mg

*: Pudra şekeri miktarı, kullanılan etkin maddenin aktivitesine göre, toplam toz ağırlığı 1687,5 mg olacak şekilde değişkenlik gösterebilir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Süspansiyon;

Kuru toz :

Aromatik kokulu (muz), hemen hemen beyaz toz.

Sulandırılmış ürün :

Homojen görünüşlü, aromatik kokulu (muz), kavuniçi renkli süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DEVAMOX, 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
- Gebelikteki asemptomatik bakteriüri
- Akut piyelonefrit
- 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 DEVAMOX'un ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliklerinin sürdürülebilmesi için DEVAMOX 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

DEVAMOX 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
Gebelikteki asemptomatik bakteriüri	
Akut piyelonefrit	Ciddi enfeksiyonlarda her 8 saatte bir 750 mg ila 1 g
Selülitin eşlik ettiği diş absesi	
Akut sistit	Günde 2 kez 3 g ile bir günlük tedavi
Akut otitis media	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
Akut streptokokal tonsillit ve farenjit	
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	
Toplum kaynaklı pnömoni	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g
Tifoid ve paratifoid ateş	Her 8 saatte bir 500 mg ila 2 g
Eklem protez 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.	

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 2 veya 3 kez alınır. Tedavi süresi endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

DEVAMOX 250 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz sulandırılarak oral yolla kullanılır.

Süspansiyonun hazırlanması:

Şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış, soğutulmuş su koyarak iyice çalkalayınız. Homojen bir dağılım için 5 dakika bekleyiniz. Şişe üzerindeki işaret çizgisine kadar su ekleyerek tekrar çalkalayınız. Hazırlanan süspansiyonunun her ölçeğinde 250 mg amoksisilin vardır.

Sulandırılmış süspansiyon; kavuniçi renkli, homojen bir görünüşe sahip, aromatik kokulu (muz) süspansiyon görünümündedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi (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.

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.

Yenidoğan ve küçük bebeklerde renal fonksiyonlar tam gelişmediğinden, amoksisilin eliminasyonu gecikebilir. 3 aylıktan daha küçük bebeklerde amoksisilin dozu dikkatle

ayarlanmalıdır. Bu yaş grubunda uygulanabilecek en yüksek DEVAMOX dozu, 30 mg/kg/gündür ve 12 saat ara ile iki eşit doza bölünerek uygulanır.

Geriyatrik 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.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

Sefalosporinler, karbapenemler veya monobaktamlar gibi diğer beta-laktam antibiyotiklerle muhtemel çapraz duyarlılığa dikkat edilmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

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

İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES)

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 kullanımından 1-4 saat sonra) önde gelen semptomu olduğu alerjik bir reaksiyondur. Diğer semptomları; karın ağrısı, diyare, hipotansiyon veya nötrofilik lökositozdur. 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 püstülozisin (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların ortaya çıkması DEVAMOX 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 DEVAMOX tedavisinden kaçınılmalıdır.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisinden sonra Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Bu, amoksisilin 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 süre kullanımı duyarlı olmayan mikroorganizmalarda aşırı büyümeye neden olabilir.

Tüm antimikrobiyal ajanlarla tedavisi sırasında, hafif veya şiddetli psödomembranöz kolit gelişebildiği bildirilmiştir. Bu yüzden amoksisilinle tedavi sırasında veya sonrasında gelişen diyare bu yönden de değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Antibakteriyel ajanlarla tedavi sırasında, normal bağırsak florası bozulabilmekte ve bu durum *Clostridia* grubu patojenlerin aşırı çoğalmasına neden olabilmektedir. *Clostridium difficile*'nin ürettiği bir toksin antibiyotiğe bağlı kolit gelişiminin en önemli nedenidir. Hafif vakalarda tedavinin kesilmesi yeterli olurken, ağır vakalarda sıvı elektrolit tedavisi ve *C. difficile*'ye karşı bir antibakteriyel ajanın kullanılması gerekir.

Antibiyotiğe bağlı kolit geliştiğinde amoksisilin kullanımı hemen durdurulmalı, bir hekime başvurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Böyle bir durumda bağırsak peristaltizmini azaltan veya durduran ilaçların kullanımı kontrendikedir.

Tedavi sırasında bakteriyel patojenler (*Enterobacter*, *Pseudomonas*) ve mantarlarla (*Candida*) süperenfeksiyon ihtimali unutulmamalıdır.

Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavilerde renal, hepatik ve hematopoietik 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. Eşzamanlı 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 kateteri bulunan hastalarda, kateterin 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 östriol tetkik sonuçlarını etkileyebilir.

Yardımcı maddeler ile ilgili önemli uyarılar

DEVAMOX şeker içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DEVAMOX her dozunda 10,83 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

DEVAMOX içinde F.D. ve C yellow no:6 (azo renklendirici madde) içerir. 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.

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltabilir. Probenesid ile birlikte kullanım, amoksisilinin kan seviyelerinin artışı ve kanda bulunma süresinin uzamasıyla sonuçlanabilir.

Diğer antibiyotikler gibi DEVAMOX da bağırsak 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

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Üçlü (triple) terapi alan hastalar: Klaritromisin ve lansoprazol ile kombinasyon tedavisi esnasında; bu kombinasyona özgü bir yan etki bildirilmemiştir. En sık bildirilen yan etkiler; diyare (%7) ve baş ağrısı (%6) ve tat bozukluklarıdır (%5).

İkili (dual) terapi alan hastalar: Amoksisilin ve lansoprazol ile kombinasyon tedavisi esnasında; günde 3 kez amoksisilin ve 3 kez lansoprazol ile dual terapi yapılan hastalarda en sık bildirilen yan etkiler; diyare (%8) ve baş ağrısıdır (%7).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

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 ampisilin'in i.v. kullanımının uterus tonusunda hafif bir azalmaya neden olduğu ve kontraksiyonların sıklığını azalttığı, ancak kontraksiyonların gücünü ve süresini hafifçe artırdığı gözlenmiştir. Amoksisilin'in 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

Penisilinlerin insan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Emziren annelerde amoksisilin kullanımı bebekte duyarlılığa yol açabilir. 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 DEVAMOX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılup kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken,

emzirmenin çocuk açısından faydası ve DEVAMOX 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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: Anaflaksi, anjiyonörotik ödem, serum hastalığı ve aşırı duyarlılık vaskülit gibi ciddi alerjik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Bilinmiyor: Aseptik menenjit

Kalp hastalıkları

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Klinik çalışma verileri

Yaygın*: Bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Kusma

Pazarlama sonrası verileri

Çok seyrek: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil. Bkz. Bölüm 4.4), dilde siyah tüylü görünüm ve diş renginde yüzeysel renk değişikliği[#]

Bilinmiyor: İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES)

Hepatobilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık, ALT ve/veya AST düzeylerinde orta dereceli artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Klinik çalışma verileri

Yaygın*: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Ürtiker ve kaşıntı

Pazarlama sonrası verileri

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

Bilinmiyor: Lineer Ig A hastalığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit,

Bilinmiyor: Kristalüri (akut böbrek hasarı dahil) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

*Bu advers etkilerin insidansı, amoksisilin alan yaklaşık 6.000 yetişkin ve pediyatrik hastayı kapsayan klinik çalışmalardan elde edilmiştir.

[#]Diş renginde yüzeysel renk değişikliği çocuklarda bildirilmiştir. Renk değişikliği iyi bir ağız hijyeni ile önlenabilir ve genellikle dişlerin fırçalanması ile giderilebilmektedir.

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 aşımının belirti ve bulguları

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 ile 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 mekanizmaları

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 arttırabilir.

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) ≤	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 ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not ⁵	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 *E. coli* ve *P. mirabilis* 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 penisilnaz 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 *Meningitidis* 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 dayanmaktadır (ECOFFs, epidemiological cut-off values)

¹⁰ Türlerle ilişkili olmayan sınır değerleri en az günde 0,5 g x 3 veya 4 dozluk (1,5 – 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 (Grup A, B, C ve G) • <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Kazanılmış Direncin Sorun 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>
Gram-pozitif aeroblar: • Koagülaz negatif <i>staphylococcus</i> • <i>Staphylococcus aureus</i>[†] • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • Viridans grup streptokok

Gram-pozitif anaeroblar:
• <i>Clostridium</i> türleri
Gram-negatif anaeroblar:
• <i>Fusobacterium</i> türleri
<u>Diğer</u>
• <i>Borrelia burgdorferi</i>
Doğal olarak dirençli organizmalar [†]
Gram-pozitif aeroblar:
• <i>Enterococcus faecium</i> [†]
Gram-negatif aeroblar:
• <i>Acinetobacter</i> türleri
• <i>Enterobacter</i> türleri
• <i>Klebsiella</i> türleri
• <i>Pseudomonas</i> türleri
Gram-negatif anaeroblar:
• <i>Bacteroides</i> türleri (<i>Bacteriodes fragilis</i> 'in birçok türü dirençlidir).
Diğerleri:
• <i>Chlamydia</i> türleri
• <i>Mycoplasma</i> türleri
• <i>Legionella</i> türleri
[†] Kazanılmış direnç mekanizması yokluğunda doğal olarak orta derecede 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 çözeltide tamamen dissosiye olur. Oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur. Oral uygulama ile amoksisilin yaklaşık %70 emilir. Plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{maks}) yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllü grubuna, aç karnına, günde üç defa 250 mg amoksisilin uygulanan çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmiştir.

C _{maks}	T _{maks} [*]	EAA (0-24 sa)	T _{1/2}
(mikrog/mL)	(sa)	(mikrog.sa/mL)	(sa)
3,3 ± 1,12	1,5 (1– 2)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
[*] Ortanca (dağılım aralığı)			

250 ila 3000 mg aralığında biyoyararlanım doz ile doğrusaldır (C_{maks} ve EAA üzerinden ölçülmüştür). Emilim eşzamanlı yiyecek alımından etkilenmemektedir.

Amoksisilin eliminasyonu için hemodiyaliz kullanılabilir.

Dağılım:

Toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır, görünürdeki dağılım hacmi 0,3-0,4 L/ kg dolayındadır.

İntravenöz uygulamadan sonra, safra kesesinde, abdominal dokularda, deri, yağ ve kas dokularında, sinoviyal ve peritoneal sıvıda safra ve iltihap içerisinde amoksisilin tespit edilmiştir. Amoksisilinin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir (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 klirens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. Tek doz 250 mg ya da 500 mg amoksisilin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilinin yaklaşık % 60-70'i değişikliğe uğramadan idrarla atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin idrarla atılım miktarının % 50-85 arasında olduğu bulunmuştur.

Probenesid ile eşzamanlı uygulama amoksisilin atılımını geciktirir (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 klirensi 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 karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum karboksimetil selüloz
Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum siklamat
Sodyum sakkarin
Metil paraben
Propil paraben
F.D.C Yellow No:6
Muz esansı
Pudra şekeri

6.2 Geçimsizlikler

Preparatın farmasötik açıdan herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

48 Ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Sulandırılmamış tozu 25 °C'nin altında ve kuru bir yerde saklayınız.

Hazırlanmış olan süspansiyon serin yerde 8° – 15°C'de saklandığında 14 gün ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklandığında 7 gün içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Ambalaj materyalinin yapısı:

Alüminyum contalı, beyaz emniyet çemberli polipropilen kapak ile kapatılmış, non parenteral (NP) amber renkli cam şişe.

Her bir karton kutu 1'er adet şişe ve 5 ml'lik kařık içermektedir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.ř.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad

No: 1 34303 Küçükçekmece-İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-posta:deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

131/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.12.1982

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ