

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAVUPEN 625 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Amoksisilin (INN).500 mg (574,00 mg amoksisilin trihidrat)

Klavulanik asit (INN). 125 mg (298,00 mg potasyum klavulanat*)

*Üretiminde inek sütünden elde edilen hammadde kullanılmaktadır.

Yardımcı madde:

Sodyum nişasta glikolat

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Beyaz ile beyaza yakın, karakteristik kokulu, oblong film kaplı tabletler halindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

KLAVUPEN, yetişkinler ve çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları: Örn. akut bakteriyel sinüzit (uygun tanı ile teşhis edilen), akut otitis media, tekrarlayan tonsillit
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Örn. kronik bronşitin akut alevlenmeleri (uygun tanı ile teşhis edilen), toplum kökenli pnömoni
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: Örn. sistit, piyelonefrit
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Özellikle selülit, hayvan ısırıkları
- Dental Enfeksiyonlar: Yaygın selülit ile birlikte şiddetli diş apseleri
- Kemik ve eklem enfeksiyonları: Özellikle osteomyelit

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkında resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar, her bir bileşen olarak belirtilen dozlar dışında, amoksisilin/klavulanik asit içeriğine göre tanımlanır.

Bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen KLAVUPEN dozu için aşağıdaki maddeler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve bu patojenlerin antibakteriyel ajanlara karşı olası duyarlılıkları (bkz. Bölüm 4.4)
- Enfeksiyonun ciddiyeti ve bölgesi
- Aşağıda belirtildiği gibi hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu

Gerektiğinde KLAVUPEN'in alternatif formlarının (örn. daha yüksek dozlarda amoksisilin sağlayan ve/veya farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları içerenlerin) kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Yetişkinler ve ≥ 40 kg olan çocuklar için bu KLAVUPEN formülü, aşağıda önerildiği gibi uygulandığında günlük toplam 1500 mg amoksisilin/375 mg klavulanik asit sağlamaktadır.

< 40 kg olan çocuklar için bu KLAVUPEN formülü, aşağıda önerildiği gibi uygulandığında maksimum günlük 2400 mg amoksisilin/600 mg klavulanik asit dozu sağlamaktadır. Eğer günlük daha yüksek amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasından kaçınmak için başka bir KLAVUPEN formunun seçilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavinin süresi hastanın yanıtına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn. osteomyelit) daha uzun tedavi periyotları gerektirir. Tedavi, inceleme yapılmadan 14 günden fazla uzatılmamalıdır (uzatılmış tedavi için bölüm 4.4'e bakınız).

Yetişkinler ve ≥ 40 kg olan çocuklar

Günde üç kez 500 mg/125 mg;

< 40 kg olan çocuklar

Üç bölünmüş doz halinde verilen 20 mg/5 mg/kg/gün ile 60 mg/15 mg/kg/gün;

Çocuklar KLAVUPEN tabletleri veya süspansiyonları ile tedavi edilebilir. 25 kg'ın altındaki çocuklar KLAVUPEN tabletleriyle tedavi edilmemelidir.

Aşağıdaki tablo, tek bir 500 mg/125 mg tablet uygulandığında 25 kg ila 40 kg ağırlığındaki çocuklarda alınan dozu (mg/kg vücut ağırlığı) göstermektedir.

Vücut ağırlığı (kg)	40	35	30	25	Tek doz önerilir (mg/kg vücut ağırlığı) (yukarıya bakınız)
Tek doz başına (1 film tablet) Amoksisilin	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 – 20
(mg/kg vücut ağırlığı)					
Tek doz başına (1 film tablet) klavulanik asit (mg/kg/vücut ağırlığı)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 – 5

6 yaş ve altı veya 25 kg'dan az çocuklar tercihen KLAVUPEN süspansiyonu ile tedavi edilmelidir.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 40 mg/10 mg/kg'dan yüksek KLAVUPEN 4:1 formülasyonlarının dozlarına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

KLAVUPEN oral kullanım içindir.

KLAVUPEN, potansiyel gastrointestinal intoleransı minimuma indirmek için yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Tabletler çiğnenmeden bütün olarak yutulmalıdır. Eğer gerekirse, yutma kolaylığı sağlaması açısından tabletler ikiye bölünebilir. İki yarı peşpeşe, beklemeden ve çiğnenmeden yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlamaları, önerilen maksimum amoksisilin düzeyine dayanmaktadır. Kreatinin klerensi (CrCl) 30 ml/dakika'dan yüksek olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

≥40 kg olan yetişkinler ve çocuklar

CrCl: 10-30 ml/dakika	Günde 2 kez 500 mg/125 mg
CrCl < 10 ml/dakika	Günde 1 kez 500 mg/125 mg
Hemodiyaliz	Her 24 saatte 1 kez 500/125 mg'a ek olarak, diyaliz esnasında 1 doz, diyaliz sonunda 1 doz şeklinde uygulanmalıdır (Amoksisilin ve Klavulanik asitin serum konsantrasyonları düştüğü için)

< 40 kg altı çocuklar

CrCl: 10-30 ml/dakika	Günlük iki doz 15/3,75 mg/kg/gün (maksimum günde iki doz 500 mg/125 mg)
CrCl < 10 ml/dakika	Günlük tek doz olarak 15/3,75 mg/kg/gün (maksimum 500 mg/125 mg)
Hemodiyaliz	Günlük tek doz olarak 15/3,75 mg/kg/gün.

	Hemodiyalizden önce 15/3,75 mg/kg'lık bir ilave doz uygulanmalıdır. Dolaşımdaki ilaç seviyesini yeniden sağlamak amacıyla hemodiyalizden sonra 15/3,75 mg/kg'lık bir doz daha verilmelidir.
--	---

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve hepatik fonksiyonlar belirli aralıklar ile izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

25 kg'ın altındaki çocuklar KLAVUPEN tabletleriyle tedavi edilmemelidir. 6 yaş ve altı veya 25 kg'dan az çocuklar tercihen KLAVUPEN süspansiyonu ile tedavi edilmelidir. KLAVUPEN süspansiyonlar için olan kısa ürün bilgisine bakınız.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

KLAVUPEN, diğer beta-laktam ajanlara karşı (örn. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde amoksisilin/klavulanik asite bağlı sarılık/hepatik yetmezlik hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KLAVUPEN ile tedaviye başlanılmadan önce geçmişte penisilin, sefalosporin veya diğer beta-laktam ajanlarına karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır. (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaktoid 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/klavulanik asit tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

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

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

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

Böbrek fonksiyonu bozuk olan ya da yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

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

Amoksisilin ile eşzamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını arttırabilir.

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

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

Amoksisilin/klavulanik asit karaciğer bozukluğu kanıtı olan hastalarda dikkatli 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 hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar uzanabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu sebeple, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözlemlendiğinde, KLAVUPEN tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyonu içeren organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir.

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).

Böbrek yetmezliği olanlarda dozaj, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

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).

Amoksisilinle tedavi sırasında idrarda glukozun arandığı testler yapıldığında, enzimatik glukoz oksidaz yöntemleri kullanılmalıdır, çünkü enzimatik olmayan yöntemlerde yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.

KLAVUPEN 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.

KLAVUPEN'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler: Bu tıbbi ürünün bir dozunda yer alan sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) azdır; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renale tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin KLAVUPEN ile birlikte kullanımı amoksisilin kan seviyelerinin artışına ve kandaki bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, bu durum klavulanik asit için görülmez.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi esnasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve KLAVUPEN'in birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Oral kontraseptifler

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

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri etkileşim raporları olmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşılık literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen bazı hastalarda uluslararası normleştirilmiş oran (INR) değerinde seyrek olarak yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise,

KLAVUPEN kullanımının veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu durum toksisitede potansiyel bir artışa neden olabilir.

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin ve klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asitin (MPA) doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir.

Doz öncesi düzeydeki değişim genel MPA maruziyetindeki değişiklikleri doğru şekilde yansıtmayabilir. Bu nedenle, greft disfonksiyonunun klinik kanıtı olmadığında normalde mikofenolat mofetil dozunda bir değişiklik gerekli değildir. Bununla birlikte, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden hemen sonra yakın klinik takip yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi KLAVUPEN, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle, ilave doğum kontrol yöntemi kullanılması gerekebilir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler, artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir.

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, KLAVUPEN'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

KLAVUPEN'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin 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

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KLAVUPEN'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 bildirilen advers ilaç reaksiyonları ishal, bulantı ve kusmadır.

KLAVUPEN 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın :Mukokutanöz kandidiyazis
Bilinmiyor :Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek : Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni.
Bilinmiyor : Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları⁸

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

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Baş dönmesi, baş ağrısı
Bilinmiyor : Aseptik menenjit, geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar¹.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor : Kounis sendromu

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın	: Diyare (yetişkinlerde)
Yaygın	: Bulantı ² , kusma, diyare (çocuklarda)
Yaygın olmayan	: Sindirim güçlüğü.
Bilinmiyor	: Antibiyotiğe bağlı kolit ³ İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES) Akut pankreatit Siyah tüylü dil (dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması)

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan	: AST ve/veya ALT değerlerinde yükselme ⁴
Bilinmiyor:	: Hepatit ⁵ ve kolestatik sarılık ⁵

Hepatik olaylar çoğunlukla erkeklerde ve yaşlılarda rapor edilmiştir ve uzun süreli kullanım ile ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadir olarak rapor edilmiştir. Belirti ve semptomlar genellikle tedavi sırasında veya tedavi kesildikten kısa bir süre sonra görülür, ancak bazı durumlarda tedavi kesildikten birkaç hafta sonrasına kadar farkedilmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşümlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve son derece seyrek olarak ölüm rapor edilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da aynı anda hepatik yan etki potansiyeline sahip ilaçları alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve derialtı doku hastalıkları⁶:

Yaygın olmayan	: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker
Seyrek	: Eritema multiforme
Bilinmiyor	: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, bülloz eksfoliyatif dermatit, 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 dahil) ⁷
------------	---

¹ bkz. Bölüm 4.4

² Bulantı çoğu kez daha yüksek oral dozlarla ilişkilendirilir. Gastrointestinal reaksiyonlar belirginse, bunlar amoksisilin/klavulanik asit yemekle birlikte alınarak azaltılabilir.³ Psödomembranoz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4).

⁴ Beta-laktam sınıfı antibiyotikler ile tedavi edilmiş hastalarda AST ve/veya ALT'de orta düzeyde artış bildirilmekle birlikte bu bulguların anlamı bilinmemektedir.

⁵ Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

⁶ Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

⁷ bkz. Bölüm 4.9

⁸ bkz. 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 belirtileri ve bulguları:

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir. Bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

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

Amoksisilinin, çoğunlukla yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra, mesane kateterlerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Entoksikasyon tedavisi:

Gastrointestinal semptomlar, su/elektrolit dengesine dikkat edilerek semptomatik olarak tedavi edilebilir.

KLAVUPEN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Antibakteriyel; beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu : J01CR02

Etki mekanizması:

Amoksisilin bakteriyel hücre çeperinin integral yapısal bir bileşeni olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentetik yolağında 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 hücre çeperinin zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölüm izler.

Amoksisilin dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına amoksisilin aktivitesinin spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

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

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:

Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) üzerindeki zamanın (T>MİK) amoksisilinin etkililiğinin majör belirleyici faktörü olduğu düşünülmektedir.

Direnç mekanizmaları:

Amoksisilin/klavulanik asite direnç için başlıca iki mekanizma şunlardır:

- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon.
- Antibakteriyel ajanın hedef için afinitesini azaltan PBP'lerde değişiklik.

Bakterilerin geçirimsizliği veya geri akış pompa mekanizmaları özellikle Gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Kesim noktaları

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

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (µg/ml)	
	Duyarlı	Dirençli
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.001 ¹	> 2 ₁
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ₁	> 1 ₁
<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Dipnotlara bakınız</i> ^{2a,3a,3b,4}	<i>Dipnotlara bakınız</i> ^{2a,3a,3b,4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁷	≤ 4 _{1,5}	> 8 _{1,5}
Streptokok grup A, B, C, G ^{2b,8} (menejit dışındaki endikasyonlar)	<i>Dipnotlara bakınız</i> ^{2b}	<i>Dipnotlara bakınız</i> ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	≤ 0.5 _{1,6}	> 1 _{1,6}
Komplik olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Enterobacterler	≤ 32 ¹	> 32 ¹
Gram-negatif Anaeroblar	≤ 4 ₁	> 8 ₁
Gram-pozitif Anaeroblar (<i>Clostridioides difficile</i> dışında)	≤ 4 ₁	> 8 ₁
Türlerle ilişkili olmayan kesim noktaları	≤ 2 ₁	> 8 ₁
Viridans grubu streptokoklar ⁸	<i>Dipnotlara bakınız</i> ^{2a,9}	<i>Dipnotlara bakınız</i> ^{2a,9}
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1 ₁	> 1 ₁
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 0.001 ¹	> 8 ₁

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

^{2a} Tablodaki kesim noktaları değerleri benzilpenisilin kesim noktalarını temel almaktadır. Duyarlılık çıkarımı benzilpenisiline duyarlılık temelinde yapılır.

^{2b} Streptokok grup A, B, C ve G'nin penisiline duyarlılığı çıkarımında, benzilpenisiline duyarlılık temel alınmaktadır (menenjit dışındaki endikasyonlarda) ama streptokok grup B için fenoksimetilpenisilin ve izoksazolpenisilin buna istisnadır.

^{3a} Stafilokokların çoğu 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 stafilokoklar, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, izoksazolilpenisilinlere (oksasillin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin) ve nafsiline duyarlıdır. Oral ajanlar için, enfeksiyon bölgesinde yeterli maruziyetin sağlanmasına özen gösterilmelidir. Sefoksitine dirençli olan stafilokoklar tüm penisilinlere dirençlidir.

^{3b} Koagülaz negatif stafilokokların çoğu penisilinaz üretirler ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin'e dirençli kılar. Güncel olarak hiçbir yöntem, koagülaz negatif stafilokoklarda penisilinaz üretimini güvenilir bir şekilde saptayamamaktadır, ancak yukarıda söz edildiği üzere gibi sefoksitin ile metisiline direnç saptanabilir.

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

⁵ 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.

⁶ Beta-laktam direnç mekanizmalarını dışlamak için oksasilin 1 µg disk tarama testi veya benzilpenisilin MİK testi kullanılmalıdır. Tarama negatif olduğunda (oksasilin inhibisyon zonu ≥ 20 mm veya benzilpenisilin MİK ≤ 0.06 mg/L), klinik kesim noktaları mevcut olan tüm beta-laktam ajanları, daha fazla test yapılmadan duyarlı olarak bildirilebilir.

⁷ Enterokoklardaki aminopenisilin kesim noktaları, intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Oral uygulama sadece üriner sistem enfeksiyonlarında geçerlidir

⁸ Beta-laktamaz inhibitörü eklenmesi ek klinik yarar sağlamaz.

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. Tarama pozitif olarak sınıflandırılan izolatlar, her bir ajana duyarlılık açısından test edilmelidir. Benzilpenisilin taraması negatif izolatlar için (MİK ≤ 0.25 mg/L), benzilpenisilin veya ampisilin temel alınarak duyarlılık çıkarımı yapılabilir. Benzilpenisilin taraması pozitif izolatlar için (MİK > 0.25 mg/L), duyarlılık çıkarımı için ampisilin temel alınır.

Direnç prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgi istenir. Gerektiğinde, yerel direnç prevalansı enfeksiyonların en azından bazı tiplerinde ajanın faydasından şüphe edilmesine yol açacak şekilde olduğunda, uzman tavsiyesi alınmalıdır.

<u>Genellikle duyarlı türler</u>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı)£ <i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i> (metisiline duyarlı) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ve diğer beta hemolitik streptokoklar <i>Streptococcus viridans</i> grubu <u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobik mikroorganizmalar</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> türleri
<u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u>

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter türleri

Citrobacter freundii

Enterobacter türleri

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia türleri

Pseudomonas türleri

Serratia türleri

Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık

[£] Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir. ¹ Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

² Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Sağlıklı gönüllülerde aç karnına amoksisilin/klavulanik asit 500/125 mg tabletin günde üç kere uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmiştir.

Ortalama (±SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etkin madde(ler)	Doz	C _{maks}	T _{maks} *	EAA(0-24sa)	T _½
	(mg)	(mcg/ml)	(sa)	(mcg.sa/ml)	(sa)
Amoksisilin					
AMK/KA 500 mg/125 mg	500	7,19 ±2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
Klavulanik asit					

AMK/KA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit * Medyan (ortalama)					

Amoksisilin/klavulanik asit ile elde edilen amoksisilin ve klavulanik asit serum konsantrasyonları, tek başına amoksisilin veya klavulanik asitin eşdeğer dozlarının oral yolla verilmesi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerdir.

Dağılım:

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

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

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

Hem amoksisilin hem de klavulanik asitin 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 asitin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klirens 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 asitin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin idrarla atılım miktarının %50-85 ve klavulanik asitin %27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

Eşzamanlı probenesid kullanılması, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asitin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asitin total serum klirensi de azalır. İlaç klirensindeki 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 çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar dahil) yaşamın ilk haftasında uygulama aralığı, böbrek eliminasyon yolunun gelişmemiş olması nedeniyle, 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 asitin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı 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 tablet ya da bileşenleriyle karsinogenesite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Avicel pH 200

Magnezyum stearat

Aerosil 200

Sodyum nişasta glikolat

Film kaplama

Hidroksipropil metil selüloz 2910 (15 cp)

Propilen glikol

Titanyum dioksit (E171)

Etil selüloz (10 cp)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özeltedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, beyaz pilver proof kapaklı renkli cam şişede 15 adet + desikant

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine 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

178/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

07.06.1996

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

../../....