

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLAVOMED FORTE 250 mg / 62,5 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml'de 250 mg amoksisiline eşdeğer 286.946 mg amoksisilin trihidrat ve 62.5 mg klavulanik asite eşdeğer 148.938 mg seyreltik potasyum klavulanat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her 5 ml'de;

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için toz içeren şişe.

Sulandırıldığında meyvemsi kokuya sahip homojen krem renkli süspansiyon oluşturan beyaz ya da hemen hemen beyaz, meyvemsi kokuya sahip tatlı toz veya granül toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CLAVOMED, yetişkinlerde ve çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.2., 4.4. ve 5.1.):

- Akut bakteriyel sinüzit (teşhis edilmiş)
- Akut otitis media
- Kronik bronşitin (teşhis edilmiş) akut alevlenmeleri
- Toplumdan kazanılmış pnömoni
- Sistit
- Pyelonefrit
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları örneğin; selülit, hayvan ısırıkları, yayılan selülit ile birlikte şiddetli dental abseler
- Kemik ve eklem enfeksiyonları örneğin; osteomyelit.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusunda resmi kılavuzlara önem verilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar, tek bileşen olarak belirtilme haricinde amoksisilin/klavulanik asit içeriği olarak gösterilir.

Tek bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen CLAVOMED dozu için aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve antibakteriyel ajanlara duyarlılık dereceleri (Bkz. Bölüm 4.4.)
- Enfeksiyonun şiddeti ve bölgesi
- Aşağıda gösterildiği gibi hastanın yaşı, ağırlığı ve renal fonksiyonu.

Gerektiğinde CLAVOMED'in (örneğin daha yüksek amoksisilin dozu sağlayan ve/veya farklı oranlarda amoksisilin/klavulanik asit dozu sağlayan) alternatiflerinin kullanımı düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.1.).

Ağırlığı 40 kg'ın üzerinde olan yetişkinler ve çocuklar için CLAVOMED'in bu formülasyonu aşağıda tavsiye edildiği şekilde uygulandığında günlük toplam 1500 mg amoksisilin/375 mg klavulanik asit dozunu sağlar. 40 kg'dan küçük çocuklar için CLAVOMED'in bu formülasyonu aşağıda tavsiye edildiği şekilde uygulandığında günlük maksimum 2400 mg amoksisilin/600 mg klavulanik asit dozunu sağlar. Daha yüksek amoksisilin günlük dozu gerektiği zaman, günlük olarak yüksek klavulanik asit dozunun gereksiz yere uygulanmasından kaçınmak için amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonuna ait başka bir preparatın seçilmesi tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.1.).

Tedavi süresi hasta yanıtına göre belirlenir. Bazı enfeksiyonlar (örneğin osteomyelit) daha uzun süre periyotlarında tedavi gerektirir. Tedavi, değerlendirme yapılmadan 14 günü aşmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. uzun süreli tedavi ile ilgili).

Yetişkinler ve 40 kg ve üzerindeki çocuklar:

Ağırlığı 40 kg'ın üzerinde olan pediyatrik hastalar veya yetişkinler üzerinde günde 3 kez uygulanan tek 500 mg/125 mg dozu.

40 kg'ın altındaki çocuklar:

Üç bölünmüş dozlar halinde günde 20 mg/5 mg/kg ile 60 mg/15 mg/kg.

Çocuklar CLAVOMED tabletleri ve süspansiyonları ile tedavi edilebilirler. Ayrıca amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonunun şaşeleri ile de tedavi edilebilirler. 6 yaş ve altı çocuklar tercihen CLAVOMED süspansiyonu veya amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonunun pediyatrik şaşeleri ile tedavi edilebilirler.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 40 mg/10 mg/kg dozunun üzerindeki amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonunun 4:1 oranındaki formülasyonlarının dozları üzerine klinik veri yoktur.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Gastrointestinal intolerans potansiyelini en aza indirmek için yemek başlangıcında alınmalıdır. CLAVOMED 'in absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında optimum seviyededir. Tedaviye parenteral olarak başlanıp oral olarak devam edilebilir.

Süspansiyonun hazırlanması:

Her bir şişesinde 20 g toz içeren CLAVOMED 250 mg / 62,5 mg pediyatrik oral süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış, soğutulmuş içme suyu koyarak iyice çalkalanmalıdır. Homojen dağılım için 5 dakika beklenmelidir. Daha sonra şişe üzerindeki işaret çizgisine kadar kaynatılmış, soğutulmuş içme suyu ekleyerek tekrar çalkalanmalıdır.

Hekimin her uygulama için önerdiği miktarda ilaç, şişe ile birlikte bulunan 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanılarak hastaya verilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlamaları, amoksisilinin tavsiye edilen maksimum düzeyine bağlıdır.

Kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan yüksek olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Ağırlığı 40 kg'ın üzerinde olan pediyatrik hastalar veya yetişkinler

CrCl: 10-30 ml/dk	Günde 2 kez 500 mg/125 mg
CrCl < 10 ml/dk	Günde 1 kez 500 mg/125 mg
Hemodiyaliz	Her 24 saatte 500 mg/125 mg, buna ek olarak diyaliz sırasında 500 mg/125 mg, diyaliz sonunda tekrar edilir (çünkü amoksisilin ve klavulanik asidin serum konsantrasyonları azalır)

40 kg'ın altındaki çocuklar

CrCl: 10-30 ml/dk	Günde 2 kez 15 mg/3.75 mg/kg (günde 2 kez maksimum 500 mg/125 mg)
CrCl < 10 ml/dk	Günlük tek doz olarak 15 mg/3.75 mg/kg (maksimum 500 mg/125 mg)
Hemodiyaliz	Günde 1 kez günlük olarak 15 mg/3.75 mg/kg. Hemodiyalizden önce 15 mg/3.75 mg/kg. Dolaşımdaki ilaç seviyesini eski haline getirmek için hemodiyalizin ardından 15 mg/3.75 mg/kg uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığı olan hastalarda dozlama dikkatli yapılmalıdır ve hepatik fonksiyon düzenli aralıklarla gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4.).

Pediyatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde CLAVOMED kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

CLAVOMED'in geriyatrik hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etken maddeye, penisilinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumu
- Geçmişinde başka bir beta-laktam ajanına (sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) karşı şiddetli ani aşırı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi) yaşayan
- Geçmişinde amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonuna bağlı sarılık/karaciğer bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.8.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CLAVOMED ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin veya diğer beta-laktam ajanlarına karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.8.).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Alerjik reaksiyon meydana gelirse CLAVOMED tedavisi durdurulmalıdır ve uygun alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Enfeksiyonun amoksisiline duyarlı bir organizma tarafından ortaya çıktığının kanıtlanması durumunda resmi kılavuzlara göre amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonundan amoksisiline geçilebilir.

CLAVOMED, patojenlerin klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı olan beta laktamazların aracılık etmediği beta-laktam ajanlara karşı duyarlılıklarını kaybetme veya bu ajanlara karşı direnç kazanma riskinin fazla olması durumlarında uygun değildir. Bu durumda ilaç, penisiline dirençli *S. pneumoniae*'ye karşı kullanılmamalıdır.

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yüksek doz alan hastalarda konvülsiyonlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8.).

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

Tedavi sırasında allopurinolün birlikte kullanılması alerjik deri reaksiyonları riskini artırabilir

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

CLAVOMED kullanan bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir; ancak karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgusu olan hastalarda CLAVOMED dikkatli kullanılmalıdır.

Seyrek olarak bildirilmiş kolestatik sarılık şiddetli olmakla birlikte genellikle geri dönüşümlüdür. Tedavinin kesilmesinden 6 hafta sonrasına kadar bulgu ve belirtiler kaybolabilir.

Tedavinin başlangıcında püstül ile ilişkili ateşli jeneralize eritemin ortaya çıkması akut jeneralize egzantemli püstülozun semptomu olabilir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu reaksiyon, amoksisilin kullanımını durdurulmasını gerektirir ve bu durumda amoksisilin uygulaması kontrendikedir.

Hepatik olaylar başlıca erkek ve yaşlı hastalarda bildirilir ve uzayan tedavi ile ilişkilidir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak meydana gelebilir. Bütün popülasyonlarda belirti ve semptomlar genellikle tedavi sırasında veya tedaviden kısa bir süre sonra meydana gelir fakat bazı durumlarda tedavi bırakıldıktan sonra birkaç haftaya kadar belirgin olmayabilirler. Bunlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve çok seyrek durumlarda ölümler bildirilmiştir. Bu olaylar hemen hemen her zaman altta yatan şiddetli bir hastalığı olan veya hepatik etki potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla eşzamanlı uygulamaları alan hastalarda meydana gelir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Neredeyse bütün antibakteriyel ajanlarla antibiyotik ile ilişkili kolit bildirilir ve bu, hafif dereceden yaşamı tehdit edici seviyeye kadar uzayabilir (Bkz. bölüm 4.8). Bu yüzden, antibiyotik alımı sırasında veya sonrasında diyare ortaya çıkan hastalarda kolitin teşhis edilmesi önemlidir. Antibiyotik ile ilişkili kolit meydana gelirse, amoksisilin/klavulanik asit uygulaması hemen durdurulmalı, bir doktora danışılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzayan tedavi sırasında renal, hepatik, hematopietik fonksiyonlar dahil organ sistemi fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi tavsiye edilir.

CLAVOMED ve oral antikoagülan kullanan bazı hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama (INR değerinde yükselme) bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gereklidir. İstenilen antikoagülasyon

düzeyini sürdürebilmek için oral antikoagülasyon dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5. ve 4.8.).

Renal yetmezliği olan hastalarda doz, yetmezlik derecesine göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

İdrar çıkışının azaldığı hastalarda, özellikle parenteral tedavide seyrek olarak kristalüri gözlenir. Yüksek doz amoksisilin uygulaması sırasında amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilebilir. Mesane kateteri olan hastalarda açıklık sürekli olarak kontrol edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.9.). Amoksisilin ile tedavi sırasında idrardaki glukoz varlığını test etmek için her zaman enzimatik glukoz oksidaz metotları kullanılır, çünkü enzimatik olmayan metotlarla yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir.

CLAVOMED'deki klavulanik asidin varlığı IgG ve albüminin kırmızı hücre membranları tarafından spesifik olmayan bağlanmasına, bu da yanlış pozitif Coombs testine neden olur.

Aspergillus ile enfekte olmayan amoksisilin/klavulanik asit alan hastalarda Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi kullanılarak pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi ile *non Aspergillus* polisakkaritler ve polifuranozlar arasında çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Bu yüzden, amoksisilin/klavulanik asit alan hastalardaki pozitif test sonuçları dikkatli değerlendirilmeli ve diğer tanı metotları ile doğrulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renale tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin CLAVOMED ile birlikte kullanımı

amoksisilin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, klavulanatı etkilemez.

Allopurinol

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

Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi CLAVOMED, barsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri pratikte etkileşim olmaksızın geniş çaplı olarak kullanılmışlardır. Literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve amoksisilin tedavisi verilen bazı hastaların INR değerinde seyrek olarak yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, amoksisilin kullanımı veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle izlenmelidir. Ayrıca oral antikoagülan dozunda ayarlama gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8.).

Metotreksat

Penisilinler metotreksat atılımını azaltabilir ve toksisitede olası bir artışa neden olur.

Mikofenolat mofetil

Oral amoksisilin/klavulanik asit kullanımına başlanmasını takiben mikofenolat mofetil alan hastalarda aktif metabolit mikofenolik asit doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50 azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri tam anlamıyla göstermez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır

Pediyatrik popülasyon

Yukarıda verilen bilgiler pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, CLAVOMED'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir

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.).

Preterm, prematür fetal membran yırtılması olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, CLAVOMED'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Her iki madde de anne sütüne geçer (klavulanik asit'in anne sütü ile beslenen infantta etkilerine dair bir şey bilinmemektedir). Bu nedenle, anne sütü ile beslenen infantta diyare ve müköz membranlarda mantar enfeksiyonu görülebilir, bu nedenle emzirmeye ara verilmelidir. CLAVOMED, sadece fayda/risk değerlendirmesi doktor tarafından yapıldıktan sonra laktasyon döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlar) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, amoksisilim/klavulanik asit teratojenik etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Fakat araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn: alerjik reaksiyonlar, sersemlik, konvülsiyon) ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.8.).

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen istenmeyen etkiler diyare, bulantı ve kusmadır.

Amoksisilin/klavulanik asit üzerinde yürütülen klinik çalışmalar ve amoksisilin/klavulanik asit üzerindeki pazarlama sonrası verilerden elde edilen istenmeyen yan etkiler MedDRA Sistem Organ Sınıfına göre aşağıda listelenmiştir.

Aşağıdaki terminolojiler istenmeyen etkilerin meydana gelme sıklığını sınıflandırmak için 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 $< 1/10.000$

Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:

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

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama süresi ve protrombin süresinde uzama (Bkz. Bölüm 4.4.)

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vaskülit (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4.).

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar (Bkz. Bölüm 4.4.),

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Eğer gastrointestinal reaksiyonlar görülür ise, CLAVOMED yemek başlangıcında alınarak bunlar azaltılabilir.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü.

Çok Seyrek: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dâhil)
Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması, dişlerde renk değişimi.

Çocuklarda çok seyrek olarak yüzeysel diş rengi değişikliği bildirilmiştir. Genellikle fırçalama ile giderildiğinden, iyi bir ağız hijyeni ile diş rengi değişimi engellenebilir.

Hepato-bilier bozukluklar:

Yaygın olmayan: AST ve ALT'de artış.

Beta-laktam sınıfı antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış görülmüştür; ancak bu bulguların önemi bilinmemektedir.

Çok Seyrek : Hepatit ve kolestatik sarılık. Bu olaylar diğer penisilin ve sefalosporinlerle bildirilmiştir.

Hepatik olaylar çoğunlukla erkeklerde ve yaşlılarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedavi ile ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Bulgu ve belirtiler 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 olmakla birlikte bu duruma bağlı ölüm bildirilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da hepatik etki potansiyeline sahip ilaçları aynı anda alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Yaygın olmayan: Deride döküntü, pruritus, ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme.

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemoz püstüller

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Eozinofili ve sistemik semptomların eslik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Böbrek ve üriner bozukluklar:

Seyrek : Hematüri

Çok seyrek-: interstisyel nefrit, kristalüri

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

Semptomlar ve doz aşımı belirtileri

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

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda ve yüksek doz alanlarda konvülsiyonlar ortaya çıkabilir.

Amoksisilinin, özellikle yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra mesane kateterlerinde çöktüğü bildirilmiştir. Açıklığın düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Tedavi

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

CLAVOMED dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Zehir kontrol merkezinde yapılan 51 pediatrik hastanın katıldığı prospektif bir çalışma amoksisilinin 250 mg/kg'dan daha düşük aşırı dozlarının anlamlı klinik belirtilerle ilişkili olmadığını ve midenin yıkanmasını gerektirmediğini göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktamaz inhibitörlerini içeren penisilin kombinasyonları
ATC kodu: JO1C R02

Etki mekanizması

Amoksisilin, bakteriyel hücre duvarının ayrılmaz bir yapısal unsuru olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentetik yollarındaki enzimlerin (sıklıkla penisilin bağlayıcı proteinler olarak adlandırılır, PBP [penicillin-binding proteins]) bir ya da daha fazlasını inhibe eden bir yarı sentetik penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre duvarının zayıflamasına yol açar ve genellikle bunu, hücrelerde yıkım (lisis) ile ölüm izler.

Amoksisilin, dirençli bakterilerin ürettiği beta laktamazlar tarafından bozunmaya duyarlıdır ve bu yüzden, tek başına amoksisilinin aktivite spektrumu bu enzimleri üreten mikroorganizmaları kapsamaz.

Klavulanik asit, yapısal olarak penisilinlerle bağlantılı bir beta laktamdır. Bazı beta laktamaz enzimleri inaktive ettiğinden amoksisilin inaktivasyonunu önler. Tek başına klavulanik asit klinik açıdan yararlı bir antibakteriyel etki göstermez.

Genellikle duyarlı türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)*

Streptococcus agalactiae*†

Streptococcus pyogenes*† ve diğer beta hemolitik streptokoklar*†

Streptococcus viridans grubu

Staphylococcus saprophyticus (metisiline duyarlı)

Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Bordetella pertussis

Haemophilus influenzae¹

Haemophilus parainfluenzae

Helicobacter pylori

Moraxella catarrhalis*

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholera

Diğer

Borrelia burgdorferi

Leptospira icterohaemorrhagiae

Treponema pallidum

Anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Clostridium türleri

Peptococcus niger

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros

Peptostreptococcus türleri

Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Bacteroides fragilis

Bacteroides türleri

Capnocytophaga türleri

Eikenella corrodens

Fusobacterium nucleatum Fusobacterium türleri Porphyromonas türleri Prevotella türleri
<u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> Escherichia coli* Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae* Klebsiella türleri Proteus mirabilis Proteus vulgaris Proteus türleri Salmonella türleri Shigella türleri <u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> Corynebacterium türleri Enterococcus faeciumA Streptococcus pneumoniae*†.2 Viridans grup streptococcus
<u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> Acinetobacter türleri Citrobacter freundii Enterobacter türleri Hafnia alvei Legionella pneumophila Morganella morganii Providencia türleri Pseudomonas türleri Serratia türleri Stenotrophomonas maltophilia Yersinia enterocolitica <u>Diğer mikroorganizmalar</u>

Chlamydomphila pneumoniae Chlamydomphila psittaci Chlamydia türleri Coxiella burnetii Mycoplasma pneumoniae Mycoplasma türleri
^A Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık ^B Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir. ¹ Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir. ² Penisiline dirençli olan Streptococcus pneumoniae amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Klinik çalışmalarda amoksisilin-klavulanatın klinik etkililiği kanıtlanmışsa, bu durum bir yıldız işareti (*) ile gösterilmektedir.

Beta-laktamaz üretmeyen organizmalar (†) işareti ile tanımlanmıştır. Bir izolatın amoksisiline karşı duyarlı olması durumunda, amoksisilin/klavulanata karşı da duyarlı olduğu düşünülebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen ayrışır. Her iki bileşik de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. CLAVOMED'in absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında optimum seviyeye ulaşır. Oral yolla verilmesi takiben CLAVOMED'in biyoyararlanımı yaklaşık %70'e ulaşır. Her iki bileşene ait plazma profilleri benzer olup doruk plazma konsantrasyonu (Tmaks) her ikisi için de yaklaşık bir saattir.

Yapılan bir çalışmanın farmakokinetik sonuçlarına göre, sağlıklı erişkinlerde aç karnına amoksisilin/klavulanik asit (günde 3 kez 500 mg/125 mg tablet) tabletinin uygulanması sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Ortalama (\pm SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etken maddeler	Doz (mg)	C _{maks} (μ g/ml)	T _{maks} * (sa)	EAA (0-24 sa)	T _{1/2}
Amoksisilin					
AMX/CA 500/125 mg	500	7.19 \pm 2.26	1.5 (1.0-2.5)	53.5 \pm 8.87	1.15 \pm 0.20
Klavulanik asit					
AMX/CA 500/125 mg	125	2.40 \pm 0.83	1.5 (1.0-2.0)	15.72 \pm 3.86	0.98 \pm 0.12
AMX-amoksisilin, CA-klavulanik asit					
* Ortalama (aralık)					

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

Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asidin yaklaşık %25'i ve toplam plazma amoksisilinin yaklaşık %18'i proteine bağlanmaktadır. Görünür dağılım hacmi amoksisilin için 0.3-0.4 L/kg ve klavulanik asit için 0.2 L/kg'dır.

İntravenöz uygulama sonrası amoksisilin ve klavulanik asitin safra kesesi, abdominal doku, deri, yağ ve kas dokuları ile sinoviyal, peritoneal, safra ve cerahatin de dâhil olduğu sıvılarda terapötik seviyelerde konsantrasyonları bulunmuştur. Amoksisilin beyin-omurilik sıvısında yeterli oranda dağılmamaktadır.

Yapılan hayvan deneylerine göre, her iki bileşen için de ilaca-bağlı materyale ait belirgin bir doku tutulumunun bulunduğu ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır. Amoksisilin diğer birçok penisilin gibi anne sütünde saptanabilir. Eser miktarda klavulanat da ayrıca anne sütünde tespit edilebilir (Bkz. Bölüm 4.6.).

Hem amoksisilin hem de klavulanik asidin plasental bariyeri geçtiği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.6.).

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Diğer penisilinlerde olduğu gibi amoksisilin ana atılım yolu böbreklerdir, klavulanik asit ise hem böbreklerle hem de böbrekler dışındaki mekanizmalar ile elimine edilir.

Amoksisilin/klavulanik asit eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama toplam klerens sağlıklı deneklerde 25 L /sa'dir. Tek doz 250 mg/125mg veya 500 mg/125 mg tablet uygulaması sonrası ilk 6 saat içinde, amoksisilin yaklaşık %60-70'i, klavulanik asidin ise %40-65'i değişmemiş şekilde idrar ile atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik süre periyodu boyunca amoksisilin için %50-85 ve klavulanik asit için %27-60 arası idrarla atılım gözlenmiştir, klavulanik asit açısından en fazla ilaç atılımı uygulamadan sonraki iki saat içinde gerçekleşmiştir.

Probenesid ile birlikte kullanım amoksisilin atılımını geciktirir; fakat klavulanik asitin renal atılımını geciktirmez (Bkz. Bölüm 4.5.).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Amoksisilin eliminasyon yarı-ömrü 3 ay-2 yaş çocuklarda ve daha büyük çocuklarda ve erişkinler ile benzerlik göstermektedir. Yaşlı hastaların renal fonksiyonlarının azalmasından dolayı, doz seçiminde dikkat edilmeli ve renal fonksiyonların takip edilmesi gerekmektedir.

Cinsiyet:

Amoksisilin/klavulanik asitin sağlıklı erkek ve dişi deneklere oral uygulamasından sonra, amoksisilin ve klavulanik asit farmakokinetikleri üzerinde belirgin bir etki gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Amoksisilin/klavulanik asit toplam serum klerensi, renal fonksiyondaki bozuklukla orantılı bir şekilde azalmaktadır. İlaç klerensindeki azalma amoksisilin için, amoksisilin daha yüksek oranda renal yolla atılmasından dolayı, klavulanik asite göre nispeten daha fazla gerçekleşmektedir. Böbrek yetmezliği durumunda dozlar dolayısıyla amoksisilin gereksiz akümülyasyonunu önleyecek biçimde ayarlanırken klavulanik asit düzeylerinin de yeterli olması sağlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar dikkatli bir şekilde dozlanmalı ve düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi veriler, konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, genotoksisite, üreme için toksisite araştırmalarına dayanarak insanlar için özel tehlike ortaya koymamıştır.

Köpeklerde amoksisilin/klavulanik asitle yapılan tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında gastrik hassasiyet, kusma ve dilde rengin kaybolması görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sakkarin sodyum

Sitrik asit susuz

Sodyum sitrat

Sodyum benzoat (E211)

Kiraz aroması

Ksantan zankı

Mikrokristalin selüloz (kurutulmuş)

Silikon dioksit

Silika kolloidal susuz

Mannitol (E421)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Sulandırıldıktan sonra 2-8 °C arasında buzdolabında saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra 1 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, koruyucu LDPE halka ve emniyet mühürlü HDPE kapak ile kapatılmış 100 ml'lik amber renkli Tip III cam şişe ve 1 adet 1.25 ml, 2.5 ml ve 5 ml olacak şekilde ölçeklendirilmiş poliestiren kaşık ile birlikte.

Her bir şişe 20 g toz içerir. Toz, 80 ml süspansiyon elde edilmesi için sulandırılır.

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 ve Ambalaj Atıkları'nın Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San ve Tic. A.Ş.

Güneşli, Bağcılar, İstanbul

Tel: +90 212 474 70 50

Faks: +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI

2014 / 302

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.04.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ