

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATOKSİLİN 1000 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir tablette;

<u>Etkin Madde</u>	<u>Miktarı</u>	<u>Eksez Doz (%5)</u>
Amoksisilin trihidrat (1000 mg Amoksisiline eşdeğer) (Eksez Doz (%5))	1206 mg*	60,3 mg

*: 871 mikrogram/miligram potens üzerinden hesaplanmıştır.

Yardımcı Maddeler

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Hafif krem renkte bir yüzünde kırılma çizgisi bulunan oblong şeklinde tabletler görünümündedir. Tablet iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ATOKSİLİN 1000 mg tablet, yetişkinlerde ve çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Akut otitis media
- Akut streptokokkal tonsillit ve farenjit
- Akut kronik bronşit alevlenmesi
- Toplum kaynaklı zatürree
- Akut sistit
- Gebelikte asemptomatik bakteriüri
- Akut piyelonefrit
- Tifo ve paratifoid ateş
- Selülit ile yayılan diş apsesi
- Prostetik eklem enfeksiyonları
- Peptik (duodenal ve gastrik) ülser hastalığında
- *Helicobacter pylori* eradikasyonu.
- Lyme hastalığı

ATOKSİLİN de endokardit profilaksisi için endikedir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusundaki resmi kılavuza dikkat edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Tek bir enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılacak ATOKSİLİN dozu seçilirken aşağıdakiler hesaba katılmalıdır:

- Beklenen patojenler ve antibakteriyel ajanlara olan muhtemel duyarlılıklar
- Enfeksiyonun şiddeti ve bölgesi
- Hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu (aşağıda gösterildiği gibi).

Tedavi süresi, enfeksiyon tipi ve hastanın cevabı ile belirlenmeli ve genellikle mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Bazı enfeksiyonlar uzun süreli tedavi gerektirir.

Yetişkinler ve çocuklar >40 kg:

Endikasyon *	Doz*
Akut bakteriyel sinüzit	Her 8 saatte bir 250 mg ila 500 mg veya her 12 saatte bir 750 mg ila 1000 mg
Gebelikte asemptomatik bakteriüri	
Akut piyelonefrit	
Selülit ile yayılan diş apsesi	Ciddi enfeksiyonlar için her 8 saatte bir 750 mg ila 1000 mg
Akut sistit	Akut sistit bir gün için günde iki kez 3000 mg ile tedavi edilebilir.
Akut otitis media Akut streptokokkal tonsillit ve farenjit Kronik bronşit akut alevlenmeler	Her 8 saatte bir 500 mg, her 12 saatte bir 750 mg ila 1000 mg Ağır enfeksiyonlar için 10 gün boyunca her 8 saatte bir 750 mg ila 1000 mg
Topluluk kökenli pnömoni	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1000 mg
Tifo ve paratifo ateşi	Her 8 saatte bir 500 mg ila 2000 mg
Prostetik eklem enfeksiyonları	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1000 mg
Endokarditin profilaksisi	2000 mg oral yolla, tek doz prosedürden 30 ila 60 dakika önce
<i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonu	Bir proton pompası inhibitörü (örn. omeprazol, lansoprazol) ve bir başka antibiyotik (örn. klaritromisin, metronidazol) ile birlikte ile 7 gün boyunca günde iki kez 750 mg ila 1000 mg.
Lyme hastalığı	Erken evre: 14 gün boyunca maksimum 4000 mg/gün'e kadar bölünmüş dozlar şeklinde her 8 saatte bir 500 mg ila 1000 mg (10 ila 21 gün) Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca maksimum 6000 mg/gün'e kadar bölünmüş dozlar şeklinde her 8 saatte bir 500 mg ila 2000 mg.
* Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir.	

<40 kg ağırlığındaki çocuklar

Çocuklar ATOKSİLİN tablet veya süspansiyon ile tedavi edilebilir.

Altı aylıktan küçük çocuklar için ATOKSİLİN süspansiyon önerilir. 40

kg veya daha ağır olan çocuklara yetişkin dozu reçete edilmelidir.

Önerilen dozlar:

Endikasyon ⁺	Doz ⁺
Akut bakteriyel sinüzit	Bölünmüş dozlar şeklinde 20 ila 90 mg/kg/gün*
Akut otitis media	
Topluluk kökenli pnömoni	
Akut sistit	
Akut piyelonefrit	
Selülit ile yayılan dış apsesi	
Akut streptokokkal tonsillit ve farenjit	Bölünmüş dozlar şeklinde 40 ila 90 mg/kg/gün *
Tifo ve paratifo ateşi	Üç bölünmüş doz şeklinde 100 mg/kg/gün
Endokarditin profilaksisi	50 mg/kg oral yolla, tek doz prosedürden 30 ila 60 dakika önce
Lyme hastalığı	Erken evre: 10 ila 21 gün boyunca üç bölünmüş doz şeklinde 25 ila 50 mg/kg/gün. Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca üç bölünmüş doz şeklinde 100 mg/kg/gün.
⁺ Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir. [*] İki kez günlük doz rejimleri sadece doz üst sınırda olduğunda dikkate alınmalıdır.	

Yaşlılarda

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

Böbrek yetmezliği

GFR (ml / dak)	Yetişkinler ve çocuklar ≥ 40 kg	Çocuklar <40 kg [#]
30'dan büyük	Ayarlama gerekmemektedir.	Ayarlama gerekmemektedir.
10 ila 30	Günde iki kez maksimum 500 mg	Günde iki kez 15 mg/kg verilir (günde iki kez maksimum 500 mg).
10'dan az	Maksimum 500 mg/gün.	Günde bir kez 15 mg/kg verilir (maksimum 500 mg).
[#] Olguların çoğunda parenteral tedavi tercih edilir.		

Hemodiyaliz alan hastalarda

Amoksisilin, hemodiyaliz ile dolaşımdan çıkarılabilir.

	Hemodiyaliz
Yetişkinler ve 40 kg üzeri çocuklar	Her 24 saatte bir 500 mg Hemodiyalizden önce ek bir doz 500 mg verilmelidir. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini düzeltmek için, hemodiyaliz sonrası 500 mg'lık başka bir doz uygulanmalıdır.

40 kg'ın altındaki çocuklar	Tek bir günlük doz olarak 15 mg/kg/gün şeklinde verilir (maksimum 500 mg). Hemodiyalizden önce ek bir doz 15 mg/kg verilmelidir. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini düzeltmek için, hemodiyaliz sonrası 15 mg/kg'lık başka bir doz uygulanmalıdır.
-----------------------------	---

Periton diyalizi alan hastalarda
Amoksisilin maksimum 500 mg/gün.

Uygulama şekli

ATOKSİLİN oral kullanım içindir.
ATOKSİLİN absorpsiyonu gıda ile bozulmaz.
ATOKSİLİN 1000 mg tablet, oral yoldan bir bardak su ile yutularak kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekmez. Kreatinin klerensi < 30 mL/dak altında olan şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip hastalarda yüksek dozlar kullanılmamalıdır. Kreatinin klerensi 10-30 mL/dak arasında olan hastalarda enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak her 12 saatte bir 500 veya 250 mg dozlar kullanılmalıdır. 10 mL/dak altında kreatinin klerensine sahip hastalarda enfeksiyonun şiddetine göre 500 veya 250 mg dozlar her 24 saatte bir uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz hastaları, enfeksiyonun şiddetine göre her 24 saatte bir 500 veya 250 mg ATOKSİLİN kullanılmalıdır. Diyaliz sırasında ve diyaliz bitiminde ek dozlar almaları gerekir.

Böbrek yetmezliği olan, 40 kg altındaki pediyatrik hastalarda;

Kreatinin klerensi (mL/dak)	Doz	Uygulama sıklığı
10 – 30 mL/dak	15 mg/kg	günde iki kez (maksimum 500 mg, günde 2 kez)
< 10 mL/dak	15 mg/kg	günde bir kez (maksimum 500 mg/gün)

Karaciğer yetmezliği: Bu hastalar için özel bir uyarı bildirilmemiştir.

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 ATOKSİLİN 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

ATOKSİLİN, amoksisiline, içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine ve penisiline aşırı duyarlılığı (Hypersensistivity) olanlarda kontrendikedir.

Sefalosporinler gibi diğer beta-laktam antibiyotiklerle muhtemel çapraz duyarlılığa dikkat edilmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Herhangi bir penisilin antibiyotik ile tedaviye başlanmadan önce penisilinlere, sefalosporinlere veya diğer beta-laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları konusunda dikkatli bir araştırma yapılmalıdır.

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların penisilin aşırı duyarlılık öyküsü olan kişilerde ve atopik kişilerde ortaya çıkması daha olasıdır. Alerjik bir reaksiyon oluşursa, amoksisilin tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Duyarlı olmayan mikroorganizmalar

Amoksisilin, patojen daha önce belirlenmemiş ve duyarlı olduğu bilinmediği veya patojenin amoksisilin ile tedavi için uygun olacağı çok yüksek bir ihtimal olmadığı sürece, bazı enfeksiyon tiplerinin tedavisi için uygun değildir (bakınız Bölüm 5.1). Bu durum özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve kulak, burun ve boğazda ciddi enfeksiyonları olan hastaların tedavisi düşünüldüğünde uygulanır.

Konvülsiyonlar

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yüksek doz alanlarda veya yatkinleştirici faktörlere sahip hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (örneğin, nöbet, tedavi edilen epilepsi veya meninjiyal hastalıkların öyküsü) (bakınız Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, yetmezliğin derecesine bağlı olarak doz ayarlaması yapılmalıdır (bakınız Bölüm 4.2)

Deri reaksiyonları

Püstül ile ilişkili ateşli genelleşmiş bir eritem tedavisinin başlangıcında ortaya çıkan akut genelleşmiş ekzantemöz püstülozun bir belirtisi olabilir (AEGP, bakınız Bölüm 4.8). Bu reaksiyon amoksisilin kesilmesini gerektirir ve herhangi bir sonraki uygulama kontrendikedir.

Enfeksiyöz mononükleoz şüphesi varsa, amoksisilin kullanılmasının ardından morbilliform döküntü oluşumu bu durumla ilişkilendirildiğinden amoksisilin kullanımından kaçınılmalıdır.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu, Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisinin ardından görülmüştür (bakınız Bölüm 4.8). Bu durum amoksisilin Lyme hastalığına neden olan bakteriler, *Borrelia burgdorferi* spiroketi, üzerindeki doğrudan bakterisidal aktivitesinden dolayı kaynaklanır. Hastalara, bunun Lyme hastalığının antibiyotik tedavisinin yaygın ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir sonucu olduğu konusunda güvence verilmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı büyümesi

Uzun süreli kullanım nadiren duyarlı olmayan organizmalarda aşırı büyümeye neden olabilir. Neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla birlikte antibiyotikle ilişkili kolit bildirilmiştir ve hafiften hayatı tehdit edici şiddete kadar değişebilir (bakınız Bölüm 4.8). Bu nedenle, bu teşhisi, herhangi bir antibiyotik uygulaması sırasında veya sonrasında ishal ile başvuran hastalarda değerlendirmek önemlidir. Antibiyotikle ilişkili kolit ortaya çıkarsa, amoksisilin derhal kesilmeli, bir doktora danışılmalı ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır. Anti-peristaltik tıbbi ürünler bu durumda kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer ve hematopoetik fonksiyonların dahil olduğu organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Yüksek karaciğer enzimleri ve kan sayımında değişiklikler bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.8).

Antikoagülanlar

Amoksisilin alan hastalarda nadiren protrombin süresinin uzaması bildirilmiştir. Antikoagülanlar eşzamanlı olarak reçete edildiğinde uygun izleme yapılmalıdır. İstenen antikoagülasyon seviyesini korumak için oral antikoagülan dozunda ayarlamalar gerekli olabilir (bakınız Bölüm 4.5 ve 4.8).

Kristalüri

İdrar çıkışı azalan hastalarda, özellikle parenteral tedavi ile nadiren kristalüri gözlenmiştir. Yüksek dozlarda amoksisilin uygulanması sırasında, amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için yeterli sıvı alımını ve idrar çıkışını sürdürmek önerilir. Mesane kateterleri olan hastalarda düzenli açıklık kontrolü yapılmalıdır (bakınız Bölüm 4.8 ve 4.9). (bakınız Bölüm 4.9).

Laboratuvar testi etkileşimleri

Amoksisilin yüksek serum ve idrar seviyelerinin bazı laboratuvar testlerini etkilemesi muhtemeldir. Amoksisilin yüksek idrar konsantrasyonu nedeniyle, kimyasal yöntemlerle yanlış pozitif okumalar yaygındır.

Amoksisilin tedavisi sırasında idrarda glikoz varlığı test edilirken, enzimatik glukoz oksidaz yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

Hamile kadınlarda amoksisilin varlığı östriol tahlil sonuçlarını bozabilir.

Yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Uyarı gerektiren yardımcı madde içermemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Eşzamanlı Probenesid kullanımı önerilmemektedir. Probenesid, amoksisilinin renal tübüler atılımını azaltır. Probenesidin eşzamanlı kullanımı, amoksisilinin daha yüksek ve daha uzun süreli kan düzeyleriyle sonuçlanır.

Alloprinol

Alloprinol ile amoksisilinin eşzamanlı kullanımı alerjik deri reaksiyonları riskini artırır.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler ve diğer bakteriyostatik ilaçlar amoksisilinin bakterisidal etkisini engelleyebilir.

Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltarak toksisitenin artmasına neden olabilir.

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri, etkileşim raporları olmadan yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, literatürde asenokumarol veya varfarin ile tedavi edilen ve amoksisilin verilen hastalarda uluslararası normalize oranın arttığı durumlar bulunmaktadır. Birlikte uygulama gerekliyse, protrombin zamanı veya uluslararası normalleştirilmiş oran, amoksisilin eklenmesi veya azaltılması ile dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekli olabilir (bakınız Bölüm 4.4 ve 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

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, amoksisilinin eliminasyonu gecikebilir. 3 aylıktan daha küçük bebeklerde amoksisilin dozu dikkatle ayarlanmalıdır. Bu yaş grubunda uygulanabilecek en yüksek ATOKSİLİN dozu, 30 mg/kg/gündür ve 12 saat ara ile iki eşit doza bölünerek uygulanır.

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. (Bakınız bölüm 4.5)

Gebelik dönemi

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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

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

Laktasyon dönemi

Penisilinlerin insan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Emziren annelerde amoksisilin kullanımı bebekte duyarlılığa yol açabilir. Emziren annelerde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ATOKSİLİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ATOKSİLİN 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 kabiliyetine etkileri üzerine bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, araç ve makine kullanma kabiliyetini etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örneğin, alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, kasılmalar) oluşabilir (bakınız 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); 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: Geri dönüşümlü lökopeni (şiddetli nötropeni ya da agranülositozis içeren), geri dönüşümlü trombositopeni, hemolitik anemi, kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama (bakınız Bölüm 4.4.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı ve aşırı duyarlı vasküliti içeren şiddetli alerjik reaksiyonlar

Bilinmiyor: Jarish-Herxheimer reaksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hiperkinezi, baş dönmesi, konvülsiyonlar (bakınız Bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar

Klinik deneme bilgileri

Yaygın: Bulantı, diyare,

Yaygın olmayan: Kusma,

Pazarlama sonrası bilgiler

Çok seyrek: Antibiyotik ilişkili kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik koliti içeren, bakınız Bölüm 4.4), dilde siyah tüylü görünüm ve yüzeysel dış diskolorasyonu[#]

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık, AST ve/veya ALT değerlerinde hafif artış

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Klinik deneme bilgileri

Yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Ürtiker ve kaşıntı

Pazarlama sonrası bilgiler

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: interstisiyel nefrit, kristalüri (bakınız Bölüm 4.4 ve 4.9 doz aşımı)

*Bu etkilerin görülme sıklığı, Amoksisilin alan yaklaşık 6.000 erişkin ve pediatrik hastayı içeren klinik çalışmalardan elde edilmiştir.

#Yüzeysel dış diskolorasyonu çocuklarda bildirilmiştir. Genellikle diş fırçalama ile temizlenen diskolorasyonun iyi ağız hijyeni ile önlenabilir.

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 belirti ve işaretleri

Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve ishal gibi) ve sıvı ve elektrolit dengelerinin bozulması belirgin olabilir. Bazı durumlarda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalüri gözlenmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yüksek doz alanlarda konvülsiyonlar görülebilir (bakınız Bölüm 4.4 ve 4.8).

Zehirlenme tedavisi

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

Amoksisilin, hemodiyaliz yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grup: Geniş spektrumlu penisilinler

ATC kodu: J01CA04

Etki mekanizması

Amoksisilin, bakteri hücre duvarının bir bütünleyici yapısal bileşeni olan peptidoglikanın biyosentetik yolunda bulunan bir veya daha fazla enzimi (genellikle penisilin bağlayan proteinler, PBP'ler olarak adlandırılır) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu, genellikle hücre parçalanması ve ölümü ile takip edilen hücre duvarının zayıflamasına yol açar.

Amoksisilin, dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından degradasyona karşı hassastır ve bu nedenle sadece amoksisilin aktivitesi spektrumu, bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

Farmakokinetik / Farmakodinamik etkileşimler

Minimum inhibitör konsantrasyonun ($T > MIC$) üzerindeki sürenin amoksisilin etkinliğinin ana belirleyicisi olduğu kabul edilir.

Direnç Mekanizması

Amoksisilin ana direnç mekanizmaları şunlardır:

- Bakteriyel beta-laktamazlar ile inaktivasyon.
- Antibakteriyel ajanın hedef için afinitesini azaltan PBP'lerin değiştirilmesi.

Bakterilerin veya akış pompası mekanizmalarının geçirmezliği, özellikle gram negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Sınır değeri

Amoksisilin için MIC sınır değeri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi'nin (EUCAST) 5.0 versiyonuna göre verilmiştir.

Organizmalar	MIC sınır değeri (mg/L)	
	Duyarlı \leq	Dirençli $>$
Enterobakterler	8 ¹	8
<i>Stafilokok</i> türleri	Not ²	Not ²
<i>Enterococcus</i> türleri ³	4	8
<i>Streptococcus</i> A, B, C ve G grupları	Not ⁴	Not ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not ⁵	Not ⁵
Viridans grup 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> dışındaki gram pozitif anaerobikler	4	8
Gram negatif anaerobikler ⁸	0.5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0.125 ⁹	0.125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Türlerle ilgili olmayan sınır değerler	2	8

¹ Yabani tip Enterobakterler, aminopenisilinlere duyarlı olarak kategorize edilir. Bazı ülkeler, yabani tip *E. coli* ve *P. mirabilis* izolatlarını ortada sınıflandırmayı tercih etmektedir. Bu durumda, MIC sınır değeri $S \leq 0,5$ mg / L kullanılır.

² Çoğu stafilokok amoksisiline dirençli penisilinaz üretmektedir. Bazı istisnalar dışında metisilin dirençli izolatlar beta-laktam ajanlara karşı dirençlidir.

³ amoksisilin duyarlılığı ampisilinden çıkarılabilir.

⁴ Streptokok A, B, C ve G gruplarının penisilinlere duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılığından çıkarılabilir.

⁵ Sınır değeri sadece menenjit dışı izolatlar ile ilgilidir. Ampisiline karşı orta düzeyde kategorize edilen izolatlar için amoksisilin ile tedaviden kaçınılmalıdır. Duyarlılık, ampisilinin MIC değerinden çıkarılabilir.

⁶ Sınır değerlerinde intravenöz uygulama esas alınmıştır. Beta-laktamaz pozitif izolatlar dirençli olarak bildirilmelidir.

⁷ Beta laktamaz üreticileri dirençli olarak bildirilmelidir.

⁸ Amoksisilin duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılığından çıkarılabilir.

⁹ Sınır değerlerinde, yabani tipleri duyarlılığı azaltılmış olanlardan ayırt etmeyi sağlayan epidemiyolojik sınır değerler (ECOFFs) esas alınmıştır.

¹⁰ Türlerle ilgili olmayan sınır değerlerde günlük 3 veya 4 kez en az 0.5 g (1.5 – 2 g/gün) dozlar esas alınmıştır.

Direnç yaygınlığı, seçilen türler için coğrafi olarak ve zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde, dirençle ilgili yerel bilgiler istenebilir. Yerel direnç prevalansı söz konusu olduğunda, ajanın en azından bazı enfeksiyon türlerinde yararlılığı olduğu düşünüldüğünde, uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Mikroorganizmaların Amoksisiline karşı *in vitro* duyarlılığı

Genellikle Duyarlı Türler

Gram pozitif aeroblar

Enterococcus faecalis

Beta-hemolitik streptokoklar (A, B, C ve G grupları)

Listeria monocytogenes

Direnç Kazanması problem olabilecek türler

Gram negatif aerobler

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Salmonella paratyphi

Pasteurella multocida

Gram pozitif aeroblar

Koagülaz negatif stafilokok

Staphylococcus aureus[£]

Streptococcus pneumoniae

Viridans grup streptokok

Gram pozitif anaeroblar

Clostridium türleri

Gram negatif anaeroblar

Fusobacterium türleri

Diğer

Borrelia burgdorferi

Kendiliğinden dirençli organizmalar[†]

Gram pozitif aeroblar

Enterococcus faecium[†]

Gram negatif aerobler

Acinetobacter türleri

Enterobacter türleri

Klebsiella türleri

Pseudomonas türleri

Gram negatif anaeroblar

Bacteroides türleri (*Bacteriodes fragilis* suşları dirençli olabilir)

Diğer

Chlamydia türleri

Mycoplasma türleri

Legionella türleri

[†] Edinilmiş direnç mekanizması yokluğunda doğal orta düzeyde duyarlılık

[£] Neredeyse tüm *S.aureus* suşları penisilinaz üretimi nedeniyle amoksisiline karşı dirençlidir.

Ayrıca metisiline dirençli tüm suşlar da amoksisiline dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Amoksisilin, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen ayrışır. Oral yoldan uygulandığında hızlıca ve iyi bir şekilde emilir. Oral uygulanmasının ardından, amoksisilin yaklaşık olarak %70 oranındabiyoyararlıdır. En yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{maks}) yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllü gruplarına açlık durumunda günde üç kez 250 mg amoksisilin dozunun uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Cmaks (mcg/ml)	Tmaks* (saat)	EAA (0-24 sa) (mcg.sa/ml)	T _{1/2} (saat)
3.3. ± 1.12	1.5 (1.0 – 2.0)	26.7 ± 4.56	1.36 ± 0.56
* Medyan (aralık)			

250 ila 3000 mg aralığında, biyoyararlanım doza oranla doğrusaldır (Cmaks ve EAA olarak ölçülür). Emilimi, aynı anda gıda alımından etkilenmez.

Amoksisilin eliminasyonunda hemodiyaliz kullanılabilir.

Dağılım

Toplam plazma amoksisilin yaklaşık %18'i proteine bağlanır ve görünen dağılım hacmi yaklaşık 0.3 ila 0.4 l / kg'dır.

İntravenöz uygulamanın ardından, safra kesesinde, karın dokusunda, deri, yağ, kas dokularında, sinovyal ve periton sıvılarında, safra ve iltihapta amoksisilin bulunmuştur. Amoksisilin, beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarından, ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Amoksisilin, çoğu penisilin gibi, anne sütünde de tespit edilebilir (bakınız Bölüm 4.6).

Amoksisilin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bakınız Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon

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

Eliminasyon

Amoksisilin ana eliminasyon yolu böbreklerdir.

Amoksisilin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klirens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 litre/saattir. Tek bir 250 mg veya 500 mg doz amoksisilin uygulanmasından sonraki ilk 6 saat boyunca, idrarda yaklaşık % 60 ila % 70 oranında amoksisilin değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda 24 saatlik bir sürede amoksisilin idrarla atılım miktarının % 50-85 olduğu bulunmuştur.

Eşzamanlı probenesid kullanımı amoksisilin atılımını geciktirmektedir (bakınız Bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü, 3 ay ila 2 yaş arası çocuklar ve daha büyük çocuklar ve yetişkinler için benzerdir. Bir haftalık çok küçük çocuklar için (erken doğmuş bebekler dahil), uygulama aralığı böbrek eliminasyon yolunun olgunlaşmamasına bağlı olarak ikiyi geçmemelidir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma görülme olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi yararlı olabilir.

Cinsiyet

Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan amoksisilin uygulanmasından sonra cinsiyetin amoksisilin farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin total serum klerensi de azalır (bakınız Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Amoksisilin'in karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun dönem çalışmalar yapılmamıştır. Tek başına amoksisilin'in mutajenik potansiyeli de değerlendirilmemiştir. Amoksisilin klavulanatla yapılan testler sonucu elde edilen bilgiler mevcuttur. Amoksisilin klavulanat, bakteriyel mutasyon yönteminde ve maya gen dönüştürme yönteminde mutajenite göstermemiştir. Fare lenfoma yönteminde zayıf pozitif bulunmuştur. Fakat bu yöntemdeki artmış mutasyon sıklıkları hücrelerin hayatta kalımının azalmasıyla birliktedir. Amoksisilin klavulanat fare mikronukleus testinde ve farelerdeki dominant letal yöntemde negatif bulunmuştur. Potasyum klavulanat, tek başına Ames bakteriyel mutasyon yönteminde ve fare mikronukleus testinde değerlendirilmiş ve her iki yöntemde de negatif sonuçlar elde edilmiştir. Sıçanlarla yapılan multi-jenerasyon üreme çalışmalarında, 500 mg/kg'a kadar olan dozlarda (mg/m² başına insan dozunun yaklaşık 3 katı) insan fertilité bozukluğu veya diğer üremeye ilgili yan etkilere rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Preparatın farmasötik açıdan herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

16 tabletlik blister ambalajlarda

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. VE TİC. A. Ş.
Acıbadem, Köftüncü Sok. No:1
34718 Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

189/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.01.1999

Ruhsat yenileme tarihi:12.10.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ