

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CROXİLEX®-BID 625 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**Her bir film tablet; 500 mg amoksisiline eşdeğer amoksisilin trihidrat ve 125 mg klavulanik asite eşdeğer potasyum klavulanat (ko-amoksiklav 500/125) içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, oval, bikonveks, çentiksiz, bir yüzünde "BID 625" yazılı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

CROXİLEX, lokal resmi antibiyotik reçeteleme kılavuzları ve duyarlılık verilerine uygun olarak kullanılmalıdır.

CROXİLEX (beta-laktam antibiyotik penisilin ve beta-laktamaz inhibitörü), genel pratikte ve hastanede sıklıkla görülen bakteriyel patojenlere karşı belirgin derecede geniş aktivite spektrumuna sahip bir antibakteriyel ajandır. Klavulanatın beta-laktamazı inhibe edici etkisi amoksisilinin etki spektrumunu diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençli organizmaları da içine alacak şekilde genişletir. CROXİLEX, aşağıdaki sistemlerde CROXİLEX'e duyarlı organizmaların neden olduğu bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir:

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): Örn. Rekürren tonsillit, sinüzit, otitis media.

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Örn. kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar ve bronkopnömoni

Genito-Üriner Sistem Enfeksiyonları: Örn. Sistit, üretrit, piyelonefrit ve kadın genital enfeksiyonları, gonore.

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Kemik ve eklem enfeksiyonları: Örn. Osteomyelit.

Dental enfeksiyonlar: Dentoalveolar abseler.

Diğerleri: Sepsise bağlı düşük, lohusalık humması, intra-abdominal sepsis.

Duyarlı organizmaların listesi Farmakolojik Özellikleri/ Mikrobiyoloji bölümünde verilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

CROXİLEX'e duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar<sup>+</sup>:

Hafif ve Orta Şiddetli Enfeksiyonlar: Günde 2 kez 625 mg tablet

Şiddetli Enfeksiyonlar: Günde 2 kez 1 g tablet

Tedaviye parenteral olarak başlanıp oral olarak devam edilebilir.

Dental enfeksiyonlarda doz (ör. Dentoalveolar abseler)

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar<sup>+</sup>: 5 gün günde 2 kez bir Croxilex 625 mg tablet <sup>+</sup>Croxilex 625 mg ve 1 g tabletleri 12 yaş ve altı çocuklar için uygun değildir.

##### **Uygulama şekli:**

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

Gastrointestinal rahatsızlık potansiyelini en aza indirmek için yemek başlangıcında alınmalıdır. CROXİLEX'in absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir.

Tedavi süresi, tedavi gözden geçirilmeksizin 14 günü aşmamalıdır.

CROXİLEX'in bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisi ve major cerrahi girişimlerde enfeksiyon profilaksisi için intravenöz formu mevcuttur. CROXİLEX intravenöz için kullanma talimatına bakınız.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Böbrek yetmezliği:

Yetişkinler:

CROXİLEX 1g tablet sadece glomerüler filtrasyon oranı >30 mL/dak olan hastalarda kullanılmalıdır.

Hafif yetmezlik (kreatinin klerens >30 mL/dak)	Orta şiddette yetmezlik (kreatinin klerens 10-30 mL /dak)	Şiddetli yetmezlik (kreatinin klerens<10 mL /dak)
Doz ayarlamaya gerek yoktur. (Günde 2 kez bir 625 mg tablet veya günde 2 kez bir 1 g tablet)	Günde 2 kez bir 625 mg tablet. 1g tablet verilmemelidir.	Her 24 saatte bir 625 mg tablettten fazla verilmemelidir.

### Hemodiyaliz:

Yetişkinler:

Her 24 saatte 1 kez 500/125 mg'a ek olarak, diyaliz esnasında 1 doz, diyaliz sonunda 1 doz şeklinde uygulanmalıdır (Amoksisilin ve Klavulanik asidin serum konsantrasyonları düştüğü için).

CROXİLEX 1g tablet sadece kreatinin klerensi 30 mL/dak'dan yüksek olan hastalarda kullanılmalıdır.

Pediyatrik:

Günlük, tek doz olarak verilen popülasyon 15/3.75 mg/kg/gün'dür. 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.

### Pediyatrik popülasyon:

CROXİLEX 12 yaş altı çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonlar için süspansiyon şeklinde bulunmaktadır. CROXİLEX süspansiyonlar için kullanma talimatlarına bakınız.

### Geriatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

Penisilin ve sefalosporinler gibi beta-laktam antibiyotiklerine aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde amoksisilin/klavulanik asit veya penisilin tedavisine bağlı sarılık/hepatik yetmezlik hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

CROXİLEX ile tedaviye başlanılmadan önce geçmişte penisilin, sefalosporin ve diğer allerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır.

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) rapor edilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

Ciddi anafilaktik reaksiyonlar hemen adrenalin ile acil tedavi gerektirir. Ayrıca oksijen, intravenöz steroid ve tüp takmayı içeren hava yolu müdahalesi de gerekebilir.

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

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

CROXİLEX uygulanan bazı hastalarda kanama süresinde ve protrombin zamanında uzama (INR değerinde yükselme) bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gerekir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir. CROXİLEX hepatik yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Seyrek olarak şiddetli olabilen, genellikle geriye dönüşlü kolestatik sarılık bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesinden 6 hafta kadar sonra bulgu ve belirtiler kaybolabilir.

Böbrek yetmezliği olanlarda dozaj, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Kullanım Şekli ve Dozu).

Çıkan idrar miktarı azalmış hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri 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 açık olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağı olarak kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar uzanabilir (bakınız bölüm 4.8). Bu sebeple, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağı kolit gözleendiğinde CROXİLEX tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

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

CROXİLEX'teki klavulanik asit, IgG ile albüminin non-spesifik biçimde alyuvar zarına bağlanmasına neden olarak, Coombs testinde yanlış pozitif bir sonuca yol açabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renel tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesid ile birlikte kullanım, amoksisilin kan seviyelerinde artmaya ve uzamaya neden olabilir, klavulanatı ise etkilemez.

##### Allopurinol

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

##### Oral kontraseptifler

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

##### Oral antikoagülanlar

Uygulamada, oral antikoagülanlar ile penisilin antibiyotikler, herhangi bir etkileşim bildirimini olmaksızın yaygın şekilde kullanılmaktadır. Buna karşılık literatürde, asenokumarol ya da varfarin almakta olan ve bir kür amoksisilin reçetelenmiş hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oranda artış vakaları vardır. Birlikte uygulanmaları zorunlu olduğunda protrombin zamanı ya da uluslararası normalleştirilmiş oran dikkatle izlenerek amoksisilin eklenmeli ya da kesilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlama yapılması da gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

##### Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu da toksisitede potansiyel bir artışa neden olur.

### Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin artı klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri doğru şekilde temsil etmeyebilir.

### **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 CROXİLEX, barsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle, ilave doğum kontrol yöntemi kullanılması gerekebilir.

### **Gebelik dönemi:**

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, CROXİLEX'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 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlara insanlarda uygulanan dozun 10 katı dozda) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, CROXİLEX teratojenik etki göstermemiştir.

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, CROXİLEX'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**

CROXİLEX'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin anne sütü alan sütçocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen sütçocuklarında ishal ve mukoz membranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. 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**

CROXİLEX'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**

Çok yaygın görülenlerden seyrek görülenlere kadar, istenmeyen etkilerin görülme sıklığını saptamak için geniş çaplı klinik çalışmaların verileri kullanılmıştır. Diğer istenmeyen etkilere (<1/10.000) ait sıklıklar pazarlama sonrası verilere göre saptanmıştır ve gerçek bir sıklıktan çok raporlama oranına dayanmaktadır.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ve  $\leq 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1/1000$  ve  $\leq 1/100$

Seyrek  $\geq 1/10.000$  ve  $\leq 1/1000$

Çok seyrek  $\leq 1/10.000$

## **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Geri dönebilen lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni.

Çok seyrek: Geri dönebilen agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (bkz. Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vaskülit.

## **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Çok seyrek: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülziyonlar. Konvülziyonlar böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar veya yüksek doz uygulananlar da görülebilir.

### **Gastrointestinal hastalıklar:**

Yetişkinler:

Çok yaygın: Diyare

Yaygın: Bulantı, kusma

Çocuklar:

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

Tüm popülasyonlar: Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Gastrointestinal reaksiyonlar görülür ise, CROXİLEX yemek başlangıcında alınarak bunlar azaltılabilir.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü.

Çok seyrek: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil), dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması.

### **Hepato-bilier hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Beta-laktam antibiyotikler ile tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış görülür; fakat bunun önemi bilinmemektedir.

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık rapor edilmiştir, bunlar diğer penisilin ve sefalosporinler ile de bildirilmiştir.

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 fark edilmeyebilir. 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 hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Ciltte döküntü, pruritus, ürtiker.



Seyrek:	Eritema multiforme.
Çok seyrek:	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, bülloz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP).
Bilinmiyor:	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

### **Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, kristalüri (bkz. Doz Aşımı).

### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ve elektrolit dengesinin bozulması görülebilir. Gastrointestinal semptomlar, semptomatik olarak ve su/elektrolit dengesine dikkat edilerek tedavi edilebilir. Amoksisilin ile bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan kristalüri görülmüştür (Bkz.Uyarılar/Önlemler). CROXİLEX dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel; J01CR02-beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

Amoksisilin, geniş spektrumlu yarı sentetik, Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel aktiviteye sahip bir antibiyotiktir. Ancak, amoksisilin beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına kullanıldığında etki spektrumu beta-laktamaz üreten organizmaları içermez.

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktam olup, penisilin ve sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş yelpazedeki beta-

laktamaz enzimlerini inaktive etme yeteneğine sahiptir. Özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkinliği daha düşüktür. Klavulanik asitin Amoksisilin/Klavulanik asit formülasyonlarındaki varlığı, amoksisilini beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve amoksisilin etki spektrumunu amoksisilin, penisilin ve sefalosporinlere normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir. Böylece Amoksisilin/Klavulanik asit geniş spektrumlu bir antibiyotik ve beta-laktamaz inhibitörünün özelliklerine sahip olur. Amoksisilin/Klavulanik asit geniş bir yelpazedeki organizmalara karşı bakterisid etkilidir.

Birçok antibiyotiğe direncin nedeni olan bakteriyel enzimler, antibiyotiği, patojen üzerinde herhangi bir etki göstermeden harap ederler. Amoksisilin/Klavulanik asitin içindeki klavulanat, beta-laktam enzimlerini bloke ederek savunma mekanizması oluşturur; bu da vücutta hali hazırda elde edilmiş olan konsantrasyonlarda, organizmaların, amoksisilin hızlı bakterisid etkisine duyarlı olmasını mümkün kılar.

Klavulanatın kendisi küçük bir antibakteriyel etkiye sahiptir. Bununla birlikte Amoksisilin/Klavulanik asit'de olduğu gibi amoksisilin ile birlikte kullanıldığında genel kullanımda ve hastanede geniş kullanım bulan, geniş spektrumlu bir antibiyotik oluşturur.

Farmakodinamik etkiler:

Organizmalar, amoksisilin/klavulanata karşı *in vitro* duyarlılıklarına göre aşağıda kategorize edilmektedir.

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

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

*Genellikle duyarlı türler*

Gram-pozitif aeroblar: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus pyogenes*\*†, *Streptococcus agalactiae*\*†, *Streptococcus türleri* (diğer  $\beta$ -hemolitik)\*†, *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (metisiline duyarlı), koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

Gram-negatif aeroblar: *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*\*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio cholera*

Diğer: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*

Gram-pozitif anaeroblar: Clostridium türleri, Peptococcus niger, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus türleri

Gram-negatif anaeroblar: Bacteroides fragilis, Bacteroides türleri, Capnocytophaga türleri, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium türleri, Porphyromonas türleri, Prevotella türleri

*Edinilmiş direncin sorun oluşturabileceği türler*

Gram-negatif aeroblar: Escherichia coli\*, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae\*, Klebsiella türleri, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus türleri, Salmonella türleri, Shigella türleri

Gram-pozitif aeroblar: Corynebacterium türleri, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae\*†, Viridans grup streptococcus†

*Doğal olarak dirençli organizmalar*

Gram-negatif aeroblar: Acinetobacter türleri, Citrobacter freundii, Enterobacter türleri, Hafnia alvei, Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia türleri, Pseudomonas türleri, Serratia türleri, Stenotrophomas maltophilia, Yersinia enterocolitica

Diğerleri: Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia türleri, Coxiella burnetti, Mycoplasma türleri

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

Amoksisilin/Klavulanik asitin her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiyeye olurlar. İki bileşik de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur.

Amoksisilin/Klavulanik asitin iki bileşenin farmakokinetikleri birbirine benzer. Oral uygulamadan 1 saat sonra serum doruk seviyelerine ulaşırlar.

Amoksisilin/Klavulanik asitin dozu ikiye katlandığında ulaşılan serum seviyeleri de iki katına çıkar. Klavulanat ve amoksisilin serum proteinlerine bağlanma oranları düşüktür. Her ikisi de %70 oranında serumda serbest halde bulunur.

Amoksisilin/Klavulanik asitin absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir. Gönüllülere açlık durumunda uygulanan Croxilex 500/125 mg tabletlerin farmakokinetikleri karşılaştırılmış (bileşenlerin ayrı ayrı verilmesi ile) ve aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

Ortalama Farmakokinetik Parametreler					
Uygulama	Doz(mg)	C <sub>maks</sub> (mg/L)	T <sub>maks</sub> (saat)	AUC(mg.s/L)	T <sub>1/2</sub> (saat)
<b>Amoksisilin</b>					
Amoksisilin/Klavulanik asit 500/125 mg	500	6,5	1,5	23,2	1,3
Amoksisilin 500 mg	500	6,5	1,3	19,5	1,1
<b>Klavulanik asit</b>					
Amoksisilin/Klavulanik asit 500/125 mg	125	2,8	1,3	7,3	0,8
Klavulanik asit	125	3,4	0,9	7,8	0,7

Amoksisilin/Klavulanik asit uygulaması ile ulaşılan amoksisilin serum konsantrasyonları, eşit doz amoksisilin yalın başına oral verilmesi ile elde edilen ile benzer bulunmuştur.

**Dağılım:** Toplam plazma klavulanik asitin %25 ve toplam plazma amoksisilin %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. Amoksisilin 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 penisilloik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda geniş oranda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asit ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olarak, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

**Eliminasyon:** Amoksisilin 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 klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir Croxilex tabletinin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin 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).

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki 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 güvenlilik 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 ya da bileşenleriyle karsinogenesite çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Beher çekirdek tablet:  
Sodyum nişasta glikolat  
Kolloidal silisyum dioksit  
Mikrokristal selüloz  
Magnezyum stearat  
Film kaplama tabakası:  
OPADRY Y1-7000  
Polietilen glikol 6000

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

10, 14 ve 20 film tablet içeren Alu-Alu blister ambalajlarda.

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

Oral kullanım içindir.

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş.  
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4  
Maslak Office Building Kat: 7-8  
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul  
Tel.: (212) 467 11 11  
Fax: (212) 467 12 12

## **8. RUHSAT NUMARASI**

198/89

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**

26/09/2018