

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CROXİLEX[®] ES 600/42,9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM Etkin madde:

Her 5 mL'de:

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat olarak).....600 mg

Klavulanik asit (Potasyum klavulanat olarak).....42,9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Beyazdan sarımsı renge kadar renkte toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

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

CROXİLEX ES, pediatrik hastalarda CROXİLEX ES'e duyarlı organizmaların yol açtığı bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir.

• Üst solunum yolu enfeksiyonları (KBB dahil); örneğin: Streptococcus pneumoniae (penisilin MİK $\leq 4 \mu\text{g/mL}$), Haemophilus influenzae[#] ve Moraxella catarrhalis[#] 'ten kaynaklanan nükseden veya kronik orta kulak iltihabı. Böyle hastalar çoğunlukla önceki 3 ay içinde akut orta kulak iltihabı için antibiyotik tedavisi almış, 2 yaşında ve daha küçük olan veya kreşe giden hastalardır.

• Tipik olarak Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae[#], Moraxella catarrhalis[#] ve Streptococcus pyogenes'in neden olduğu tonsillo-farenjit ve sinüzit.

- Alt solunum yolu enfeksiyonları; örneğin tipik olarak Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae[#] ve Moraxella catarrhalis[#] in neden olduğu lobar pnömoni ve bronkopnömoni.
- Tipik olarak Staphylococcus aureus[#] ve Streptococcus pyogenes'in neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

Bu bakteri türlerinin bazı üyeleri, amoksisiline duyarlı hale gelmelerini sağlayan beta-laktamaz üretirler (bkz. Bölüm 5.1).

CROXİLEX ES'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:

Önerilen CROXİLEX ES dozu, 10 gün boyunca, 12 saat arayla, ikiye bölünmüş doz halinde verilen 90/6,4mg/kg/gün'dür (aşağıdaki tabloya bakınız). Ağırlığı 40 kg'ın üzerinde olan pediatrik hastalar veya yetişkinler üzerinde herhangi bir deneyim yoktur. 3 aylıktan küçük çocuklarda CROXİLEX ES ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Vücut Ağırlığı (kg)	90/6,4 mg/kg/gün dozajını sağlayan CROXİLEX ES miktarı
8	Günde iki kez 3,0 mL
12	Günde iki kez 4,5 mL
16	Günde iki kez 6,0 mL
20	Günde iki kez 7,5 mL
24	Günde iki kez 9,0 mL
28	Günde iki kez 10,5 mL
32	Günde iki kez 12,0 mL
36	Günde iki kez 13,5 mL

CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyon diğer amoksisilin-klavulanat süspansiyonlarıyla aynı miktarda klavulanik asit (potasyum tuzu olarak) içermez. CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyon, her 5mL'de 42,9 mg klavulanik asit içerirken, CROXİLEX-BID 200/28 Oral Süspansiyon her 5mL'de 28,5 mg klavulanik asit, CROXİLEX - BID 400/57 Forte Oral Süspansiyon ise her 5mL'de 57 mg klavulanik asit içerir. Bu nedenle, CROXİLEX - BID 200/28 Oral Süspansiyon ve CROXİLEX-BID 400/57 Forte Oral Süspansiyon, CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz yerine kullanılmamalıdır çünkü bu ürünler birbirlerinin yerine kullanılamaz.

Uygulama şekli:

Gastrointestinal intoleransı en aza indirmek için CROXİLEX ES yemeğe başlamadan hemen önce alınmalıdır.

Tedavi, gözden geçirilmeden 14 günden fazla uzatılmamalıdır.

Tedavi parenteral olarak başlatılıp bir oral preparat ile sürdürülebilir. Kullanmadan önce oral süspansiyon iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Kreatinin klerensi 30 mL/dak veya üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 30 mL/dak altında olan çocuklarda CROXİLEX ES kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliğinde doz dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır; karaciğer fonksiyonları düzenli aralıklarla izlenmelidir. Doz önerisinde bulunmaya temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda belirtilen pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bilgileri pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

Geriatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

CROXİLEX ES, penisilinler ve sefalosporinler gibi beta-laktamlara karşı aşırı duyarlılık geçmişi olan hastalarda kontrendikedir.

CROXİLEX ES, CROXİLEX ES ile ilişkili sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu geçmişi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

CROXİLEX ES ile tedaviye başlamadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesinin varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık (anafilaktoid ve şiddetli kütanoz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde

penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır. Alerjik bir reaksiyon meydana gelmesi halinde, CROXİLEX ES tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Ciddi anafilaktik reaksiyonlar adrenaline acil durum tedavisi gerektirir. Entübasyon da dahil olmak üzere oksijen, intravenöz steroidler ve hava yolu kontrolü gerekebilir.

Bir enfeksiyonun amoksisiline duyarlı organizma/organizmalara bağlı olduğu kanıtlanırsa, resmi kılavuzlara göre Amoksisilin/Klavulanik asitten amoksisiline geçiş göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Mikotik veya bakteriyel patojenler ile süperenfeksiyonların olasılığı tedavi sırasında unutulmamalıdır. Süperenfeksiyonların meydana gelmesi durumunda (genelde *Pseudomonas* veya *Candida* dahil), ilaç kesilmeli ve/veya uygun bir tedavi başlatılmalıdır.

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, CROXİLEX tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Genel olarak CROXİLEX ES iyi tolere edilir ve antibiyotiklerden penisilin grubunun düşük toksisite özelliğine sahiptir. Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer fonksiyonları ve hematopoetik fonksiyonlar dahil olmak üzere organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilir.

CROXİLEX ES 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 antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir.

CROXİLEX ES karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtisi gösteren hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda, CROXİLEX ES dozu, bozukluğun derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Azalmış idrar çıkışı olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilebilir (bkz. Bölüm 4.9).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin CROXİLEX ES ile birlikte kullanımı amoksisilinin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, klavulanatı etkilemez.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını arttırabilir. Allopurinol ve CROXİLEX ES'in birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler

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

Oral antikoagülanlar

Literatürde, asenokumarol veya warfarin kullanan ve amoksisilin tedavisi verilen bazı hastaların INR değerinde seyrek olarak yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, CROXİLEX ES kullanımı veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle izlenmelidir.

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:

Yukanda verilen bilgiler pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

4.6. Gebelik ve

laktasyon Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi CROXİLEX ES, bağırsak 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, CROXİLEX ES'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, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, CROXİLEX ES'nin 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

CROXİLEX ES'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 sütçocuklarında ishal ve mukoz mebranlarda 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

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

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CROXİLEX ES'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'den az görülenler) ait sıklıklar pazarlama sonrası verilere göre saptanmıştır ve gerçek bir sıklıktan çok raporlama oranına dayanmaktadır.

Sıklık sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 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 kandidiazis

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Çok seyrek: Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü trombositopenik purpura ve eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı ve baş dönmesi

Seyrek: Ajitasyon, anksiyete, davranış değişiklikleri, zihin bulanıklığı, konfüzyon, sersemlik, insomni

Çok seyrek: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar. Konvülsiyonlar renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek doz alanlarda görülebilir.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Eğer gastrointestinal reaksiyonlar görülürse, CROXİLEX ES 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

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

Hepato-bilier Hastalıklar

Yaygın olmayan: Beta laktam sınıf 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 fark edilmeyebilir. 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 ilaçların aynı anda alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı,

ürtiker Seyrek: Eritema multiforme

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, büllöz 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:

Seyrek: Hematüri

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, kristalüri (bkz. Bölüm4.9).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir. Gastrointestinal semptomlar semptomatik olarak ve su ile elektrolit dengesine dikkat edilerek tedavi edilebilir.

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar

görülebilir.

Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüş tür (bkz. Bölüm 4.4).

CROXİLEX ES dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Zehir kontrol merkezinde yapılan 51 pediatrik hastanın katıldığı prospektif bir çalışma amoksisilin 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 de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması:

Amoksisilin, geniş spektrumlu yarısentetik, 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 kapsamaz.

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 tip1 beta-laktamazlara karşı etkililiği daha düşüktür.

Klavulanik asitin Amoksisilin/Klavulanik asit formülasyonlarındaki varlığı, amoksisilini beta-laktamaz enzimlerce 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.

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 izolatın amoksisiline karşı duyarlı olması durumunda, amoksisilin/klavulanata karşı da duyarlı olduğu

düşünülebilir.

Genellikle duyarlı türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Streptococcus pneumoniae *†

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 influenzae*¹
Haemophilus parainfluenzae
*Helicobacter pylori**
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Pasteurella multocida
Vibrio cholera

Diğer

Borrelia burgdorferi
Leptospira icterohaemorrhagiae
Treponema pallidum

Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Clostridium türleri
Peptococcus niger
Peptostreptococcus magnus
Peptostreptococcus micros
Peptostreptococcus türleri

Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Bacteriodes fragilis
Bacteriodes türleri
Capnocytophaga türleri
Eikenella corrodens
Fusobacterium nucleatum
Fusobacterium türleri
Porphyromonas türleri
Prevotella türleri

Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
Klebsiella türleri
Proteus vulgaris
Proteus mirabilis
Proteus türleri
Salmonella türleri
Shigella türleri

Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar

Corynebacterium türleri
*Enterococcus faecium*⁴

Doğası gereği dirençli organizmalar

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter türleri

Citrobacter freundii

Enterobacter türleri

Hafnia alvei

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia türleri

Pseudomonas türleri

Serratia türleri

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia enterocolitica

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia türleri

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma türleri

^AEdinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık

^BMetisiline dirençli tüm stafilokoklar Amoksisilin/Klavulanik asite dirençlidir.

¹ Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

²Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Amoksisilin/Klavulanik asit absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir. Oral uygulamayı takiben amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık %70 oranında serumda serbest halde bulunur. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (Tmaks) her durumda yaklaşık bir saattir.

Aşağıda, pediatrik hastalara her 12 saatte bir 45 mg/3.2 mg/kg olarak uygulanan CROXİLEX ES için farmakokinetik parametreler yer almaktadır.

Formülasyon	Cmaks (µg/mL)	Tmaks* (saat)	EAA (µg.sa/L)	T1/2 (saat)
12 saatte bir 45 mg/kg AMKve 3.2 mg/kg KA olarak uygulananCROXİLEX ES	Amoksisilin			
	15,7 ±7,7	2,0 (1,0-4,0)	59,8 ±20,0	1,4 ±0,35
	Klavulanik asit			
	1,7 ± 0,9	1,1 (1,0-4,0)	4,0 ±1,9	1,1 ±0,29
AMK:Amoksisilin, KA:Klavulanik asit *Ortanca				

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

Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitinin %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde 0,3-034 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, başlangıçta dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisiloik 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 CROXİLEX 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.

Eş zamanlı 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 çocuklarda aynıdır. 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 güvenilirlik verileri

Klinik öncesi 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.

CROXİLEX ES ya da bileşenleriyle karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krosppovidon, Tip A (Kollidon CL)

Silikon Dioksit (Syloid AL-1FP)

Silika, Kolloidal Anhidr. (Aerosil 200)

Karboksimetil Selüloz Sodyum (Karmelloz Sodyum)

Ksantan Gum

Asesülfam Potasyum

Sakkarin Sodyum

Çilek Esansı S-139770

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Kullanıma hazırlanan süspansiyon buzdolabında (2-8°C) saklanmalı ve 7 gün içinde kullanılmalıdır. Oral süspansiyon tozu iyice kapatılmış ambalaj içinde, kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

CROXİLEX ES 600/42,9 mg Oral Süspansiyon Hazırlamak için Kuru Toz, 5 mL'lik 1 adet plastik kaşık ile birlikte 150 mL'lik bal renkli 100 mL seviye çizgili veya 200 mL'lik bal renkli 150 mL seviye çizgili cam şişelerde bulunmaktadır.

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

AUGMENTIN ES süspansiyonun hazırlanması:

CROXİLEX ES toz halindedir, bu yüzden ilk önce sulandırmak gerekir. CROXİLEX ES'i sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerindeki işaretli çizginin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve tozu süspansiyon haline getirmek için şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).



2. İlk sulandırılıştta tam bir dağılıma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.

3. Kalan suyu (1/3) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve **şişeyi yeniden çalkalayınız (100 ml süspansiyon için toplam 90 ml, 150 ml süspansiyon için toplam 135 ml su ilave edilmelidir).**

Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir.

4. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanarak hastaya veriniz.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

CROXİLEX ES 600/42,9 mg oral süspansiyon'un rengi, kullanımı sırasında hafifçe sararma gösterebilir. Bu durumun ilacın etkililiği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Eğer CROXİLEX ES'i 2 yaşından küçük bir çocuğa verecekseniz, süspansiyonu vermeden hemen önce su kullanarak çalkalayıp seyreltebilirsiniz. Seyreltilmiş süspansiyonu saklamayınız.

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

2018/511

9. İLK RUHSAT TARİHİ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 21.09.2018

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB 'ün YENİLEME TARİHİ

-