

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMOKLAVİN İ.V. 1.2 g toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

1000 mg amoksisilin'e eşdeğer amoksisilin sodyum ve 200 mg klavulanik asid'e eşdeğer potasyum klavulanat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl toz içeren flakon

Hemen hemen beyaz-krem renkte kristal toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

AMOKLAVİN (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-laktamızı inhibe edici etkisi amoksisilinin etki spektrumunu diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençli organizmaları da içine alacak şekilde genişletir. AMOKLAVİN, aşağıdaki sistemlerde AMOKLAVİN'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

AMOKLAVİN ayrıca, gastrointestinal, pelvik, baş ve boyun, kardiyak, renal, eklem replasmanı ve safra yolları cerrahisi gibi büyük ameliyatlar ile ilişkili enfeksiyonların profilaksisinde endikedir.

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

AMOKLAVİN'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:

Endike olduğu enfeksiyonların tedavisinde, 8 saatte bir 1.2 g AMOKLAVİN verilir. Gerektiğinde bu doz 6 saatte bir 1.2 g AMOKLAVİN olarak tatbik edilir.

Cerrahi profilaksisinde:

1 saatten kısa süren cerrahi müdahaleler için anestezi indüksiyonu sırasında 1.2g AMOKLAVİN verilmesi önerilmektedir. 1 saatten uzun süreli cerrahi müdahalelerde tedavinin 24 saatte 4 doza kadar sürdürülmesi gerekebilir. Eğer ciddi bir enfeksiyon riski mevcutsa (örn. kolorektal ameliyatlar) tedavi birkaç gün sürdürülmelidir. Operasyondan sonra enfeksiyon belirtileri ile karşılaşıldığında, intravenöz veya oral dozla tedavi sürdürülür.

Uygulama şekli:

AMOKLAVİN intravenöz kullanım içindir. AMOKLAVİN intramusküler uygulama için uygun değildir.

AMOKLAVİN, ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülür ve bunu takiben 3-4 dakika süreyle doğrudan damara veya serum setinin lastik tüpüne enjekte edilir veya 30 ila 40 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır. AMOKLAVİN'in geçimli olduğu intravenöz infüzyon çözeltileri ve bu çözeltilerdeki stabilite süreleri Bölüm 6.6'da verilmiştir.

3 aydan küçük bebeklerde AMOKLAVİN yalnızca infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

AMOKLAVİN tedavisi intravenöz formülasyonla başlatılıp uygun görüldüğü durumlarda uygun oral formuyla sonlandırılabilir.

Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tedavi, yeniden bir tetkik yapılmadan 14 günden fazla sürdürülmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan yüksek hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Erişkinler ve 40kg'ın üzerindeki çocuklarda:

Kreatinin klerensi: 10-30 ml/dk	Tedaviye 1.2g AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 12 saatte bir 600 mg AMOKLAVİN uygulanarak devam edilir
Kreatinin klerensi < 10 ml/dk	Tedaviye 1.2g AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 24 saatte bir 600 mg AMOKLAVİN uygulanarak devam edilir
Hemodiyaliz hastaları	Tedaviye 1.2g AMOKLAVİN ile başlanır ve bu tedaviye 24 saatte bir 600 mg uygulanarak devam edilir. Diyaliz hem amoksisilin hem klavulanik asit serum konsantrasyonlarını düşürdüğünden diyaliz uygulamasından sonra ek olarak 600 mg AMOKLAVİN uygulanmalıdır

40 kg'ın altındaki çocuklarda:

Kreatinin klerensi: 10-30 ml/dk	Her 12 saatte bir 30mg/kg
Kreatinin klerensi < 10 ml/dk	Her 24 saatte bir 30mg/kg
Hemodiyaliz hastaları	Her 24 saatte bir 30mg/kg. Diyaliz hem amoksisilin hem klavulanik asit serum konsantrasyonlarını düşürdüğünden diyaliz uygulamasından sonra ek olarak 15mg/kg AMOKLAVİN uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve hepatik fonksiyonlar belirli aralıklar ile izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

40 kg'ın üzerindeki çocuklarda erişkinler için belirtilen dozlar uygulanır.

40 kg'ın altındaki çocuklarda:

- 3 ay ve üzeri çocuklarda tavsiye edilen doz 8 saatte bir 30mg/kg*'dır. Çok ağır enfeksiyonlarda 6 saatte bir 30mg/kg* uygulanır.
- 3 ay veya 4 kg'ın altındaki çocuklarda tavsiye edilen doz 12 saatte bir 30mg/kg*'dır. Perinatal bebeklerde bu doz daha sonra 8 saatte bir 30mg/kg* olarak artırılır.

*: 30 mg AMOKLAVİN, 25 mg amoksisilin ve 5 mg klavulanik asit içerir.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

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

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

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi ve bazen öldürücü aşırı duyarlılık (anafilaktoid) reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.3).

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 AMOKLAVİN tedavisinden kaçınılmalıdır.

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

AMOKLAVİN 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. AMOKLAVİN 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. Bölüm 4.2).

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.

Tüm antibakteriyel etkin maddelerde antibiyotikle bağlantılı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edecek kadar ağıra kadar değişebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, herhangi bir antibiyotik uygulaması sırasında ya da sonrasında ishal gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Antibiyotikle bağlantılı kolit oluştuğunda amoksisilin/klavulanik asit derhal kesilmeli, bir hekime danışılmalı ve uygun tedaviye başlanılmalıdır. Bu durumda antiperistaltik ilaçlar kontrendikedir.

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

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

AMOKLAVİN her bir flakonunda 62.9 mg (2.7 mmol) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

AMOKLAVİN her bir flakonunda 39.3 mg (1.0 mmol) potasyum içermektedir. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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.

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir Probenesid amoksisilin renale tübuler sekresyonunu azaltır. Probenesidin birlikte kullanımı amoksisilin kan seviyelerinde artmaya ve uzamaya neden olabilir, klavulanatı ise etkilemez.

Allopurinol

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

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)

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, AMOKLAVİN'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).

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

Gebelik dönemi

Preterm, fetal membran yırtılması olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, AMOKLAVİN'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

AMOKLAVİN'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz 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

AMOKLAVİN'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 bilgilendirilmelidirler (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 : $\leq 1/10.000$
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

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

Bilinmiyor: Geri dönebilen agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

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

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Bilinmiyor: Konvülziyonlar (böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar veya yüksek doz uygulananlarda görülebilir).

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Kollaps

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, sindirim güçlüğü.

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomebranöz kolit ve hemorajik kolit dahil)

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.

Bilinmiyor: 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 deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ciltte döküntü, pruritus, ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme.

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, büllöz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP).

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (bkz. Bölüm 4.9).

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

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. Bölüm 4.4). AMOKLAVİN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Penisilin – beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu
ATC kodu: J01CR02

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 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 AMOKLAVİN formülasyonlarındaki varlığı, amoksisilini beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve amoksisilinin etki spektrumunu amoksisilin, penisilin ve sefalosporinlere normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine şekilde genişletir. Böylece AMOKLAVİN geniş spektrumlu bir antibiyotik ve beta-laktamaz inhibitörünün özelliklerine sahip olur. AMOKLAVİN geniş bir yelpazedeki organizmalara karşı bakterisid etkilidir.

Birçok antibiyotiğe direncin nedeni olan bakteriyel enzimler, antibiyotiği, patojen üzerinde herhangi bir etki göstermeden harap ederler. AMOKLAVİN'in 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 AMOKLAVİN'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 izolatın 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 β-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 sağlıklı gönüllülere 500mg/100mg veya 1000mg/200mg bolus intravenöz enjeksiyon yoluyla verildiği çalışmaların farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmektedir.

Ortalama farmakokinetik parametreler					
<i>Bolus intravenöz enjeksiyon</i>					
Uygulanan doz	Amoksisilin				
	Doz	Ortalama pik serum konsantrasyonu (µg/ml)	T _½ (saat)	AUC (sa.mg/l)	İdrarda bulunan miktar (% , 0-6 saat)
Amoks 500 mg / KA. 100 mg	500 mg	32.3	1.07	25.5	66.5
Amoks 1000 mg / KA. 200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Klavulanik asit					
Amoks 500 mg / KA. 100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
Amoks 1000 mg / KA. 200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8
Amoks.: Amoksisilin KA.: Klavulanik asit					

Dağılım

Toplam plazma klavulanik asidinin %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi, amoksisilinde 0.3-0.4 l/kg ve klavulanik asitte 0.2/ l/kg dolayındadır.

İntravenöz uygulamadan sonra safra kesesinde; abdominal dokularda; deri, yağ, kas dokularında, sinoviyal ve peritoneal sıvılarda; safra ve iltihapta hem amoksisilin hem de klavulanik asit bulunmuştur. Amoksisilinin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir. Hayvan çalışmalarında, bileşenlerden herhangi biri için ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir. Anne sütünde de eser miktarda klavulanik asit saptanabilmektedir (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:

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 klirens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 500mg/100mg ya da 1000mg/200mg tek doz intravenöz bolus enjeksiyon AMOKLAVİN uygulamasından 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 klirensi de azalır. İlaç klirensindeki azalma, amoksisilin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeylerinin sürdürülmesini sağlamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

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

Yaş

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Çok küçük çocuklarda (preterm yeni doğanlar 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.

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.

AMOKLAVİN ya da bileşenleriyle karsinogenesite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Flakon:

Bulunmamaktadır.

Çözücü Ampul:

Enjeksiyonluk su.

6.2 Geçimsizlikler

AMOKLAVİN, kan ürünleriyle, protein hidrolizat gibi diğer proteinli sıvılarla ve intravenöz yağ emülsyonları ile karıştırılmamalıdır.

Aminoglikozidlerin, aminopenisilinlerden herhangi birinin varlığında aktivite kaybı riski nedeniyle, AMOKLAVİN'in aminoglikozidlerle birlikte reçetelendirildiği durumlarda antibiyotikler ayrı olarak sulandırılmalı ve ayrı olarak uygulanmalıdırlar.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru tozu 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırdıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Aluminyum emniyet kapsülü ve teflon kaplı butil kauçuk tıpa ile kapatılmış renksiz Tip III cam flakon ve enjeksiyonluk su içeren 20 ml'lik renksiz, halkalı, Tip I cam ampul.

Her bir karton kutu; 1 adet flakon ve 1 adet çözücü ampul içermektedir.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Intravenöz enjeksiyon için çözeltinin hazırlanması

AMOKLAVİN ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülür.

Intravenöz enjeksiyon hazırlandıktan sonra en geç 20 dakika içinde tatbik edilmelidir.

Intravenöz infüzyon için çözeltinin hazırlanması

AMOKLAVİN çoklu doz uygulama için uygun değildir.

AMOKLAVİN ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözündürülerek bekletilmeden 100 ml'lik infüzyon solüsyonuna eklenmelidir.

Intravenöz infüzyon için değişik çözücülere ait kullanma süreleri aşağıda gösterilmiştir:

AMOKLAVİN ile geçimli infüzyon solüsyonları	Stabilite süreleri
Enjeksiyonluk Su	2 saat
% 0.9 Sodyum Klorür	2 saat
Sodyum Laktat (M/6)	1 saat
Ringer Solüsyonu	1 saat
Laktatlı Ringer Solüsyonu	1 saat
Potasyum Klorür ve Sodyum Klorür İntravenöz İnfüzyonu	1 saat

Amoklavın İ.V.; Glukoz, Dekstran ve Bikarbonat içeren infüzyon çözeltilerinde daha az stabildir. Bu nedenle Amoklavın İ.V. bu çözeltiler içinde infüzyon şeklinde verilmemeli, 3-4 dakikanın üstünde bir sürede serum setinin lastik tüpüne enjekte edilerek intravenöz enjeksiyon şeklinde tatbik edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

195/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.10.2000

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ