

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AUGMENTİN 400mg/57mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her saşe içerisinde:

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat olarak).....400 mg

Klavulanik asit (Potasyum klavulanat olarak).....57 mg

Yardımcı maddeler:

Her saşe içerisinde:

Aspartam.....10.97 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için toz içeren saşe.

Sulandırıldığında kirli beyaz renkte bir süspansiyon oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

AUGMENTİN, aşağıdaki bölgelerde amoksisiline dirençli beta laktamaz üreten suşların neden olduğundan şüphelenilen bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir. Diğer durumlarda sadece amoksisilin düşünülmelidir.

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): örneğin tekrarlayan tonsillit, sinüzit, otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: örneğin kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar ve bronkopnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: örneğin sistit, uretrit, piyelonefrit.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: örneğin selülit, hayvan ısırıkları.
- Dental enfeksiyonlar: örneğin yayılan selülit ile birlikte şiddetli dental abseler.

Amoksisiline duyarlı organizmaların AUGMENTİN'e duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte neden olduğu karma enfeksiyonlar AUGMENTİN ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotiğin ilave edilmesini gerektirmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

40 kg'ın altındaki çocuklarda AUGMENTİN 400mg/57mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz içeren saşe aşağıda önerilen şekilde uygulandığında maksimum 1000-2800 mg amoksisilin/143-400 mg klavulanik asit sağlar.

40 kg'ın altındaki çocuklar:

Çocuklar AUGMENTİN tablet, süspansiyon veya pediyatrik saşe ile tedavi edilebilir.

Tavsiye edilen genel günlük doz:

- Hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonlarda (tekrarlayan tonsillit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları) 25/3.6 mg/kg/gün, günde iki doza bölünmüş halde kullanılır.
- Daha ciddi enfeksiyonların tedavisi için (otitis media ve sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, bronkopnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolları enfeksiyonları) 45/6.4 mg/kg/gün, günde iki doza bölünmüş halde kullanılır.
- Bazı enfeksiyonlarda (otitis media, sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonları gibi) 70 mg/10 mg/kg/gün şeklinde günde iki doz kullanılması değerlendirilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin süresi hastanın cevabına göre tayin edilmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn: osteomyelit) daha uzun tedavi gerektirebilir. Tedavi değerlendirme yapılmaksızın 14 günden fazla uzatılmamalıdır (bakınız bölüm 4.4 ilgili uzatılmış tedavi).

Tavsiye edilen uygulama sıklığı aşağıdaki gibidir:

Yaş	Ağırlık	Doz
2 yaş – 6 yaş	13-21 kg	Her 12 saatte 1 saşe
7 yaş – 12 yaş	22-40 kg	Her 12 saatte 2 saşe

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

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

Süspansiyonun Hazırlanması:

AUGMENTİN 400mg/57mg oral süspansiyonu hazırlamak için, saşe içeriğini bir miktar su içerisine azar azar ilave ederek ve karıştırarak çözünüz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın üzerinde olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında olan hastalarda doz ayarlaması için herhangi bir tavsiye olmadığından AUGMENTİN kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Henüz doz ayarlamasına temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır (bakınız bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde AUGMENTİN kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

AUGMENTİN 400mg/57mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz içeren saşe'nin geriyatrik hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere, herhangi bir penisiline veya yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılık.

Sefalosporin, karbapenem veya monobaktam gibi diğer beta-laktamlara karşı şiddetli aşırı duyarlılık hikayesi (örn: anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde AUGMENTİN'e bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AUGMENTİN ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin sefalosporin ve diğer beta laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bakınız bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen öldürücü aşırı duyarlılık (anafilaktoid) reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Eğer alerjik bir reaksiyon gözlenirse, AUGMENTİN tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Klavulanik asit ile inhibisyona duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli olası patojenlere dair yüksek risk olduğunda AUGMENTİN 400mg/57mg saşe kullanım için uygun değildir. AUGMENTİN 400mg/57mg saşe, penisiline dirençli *S.pneumoniae* tedavisinde kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği olan veya yüksek doz alan hastalarda konvülsiyonlar gözlenebilir (bakınız bölüm 4.8).

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

Tedavi sırasında allopurinolün birlikte kullanılması alerjik deri reaksiyonları riskini artırabilir.

Tedavi başlangıcında püstül ile ilişkili ateşli jeneralize eritema gözlenmesi, akut jeneralize egzantemli püstüloz (AGEP) belirtisi olabilir (bakınız bölüm 4.8). Bu reaksiyon AUGMENTİN tedavisinin kesilmesi gerektirir ve sonradan herhangi bir amoksisilin uygulanması kontrendikedir.

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

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

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

Hepatik olaylar özellikle erkekler ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedavi ile bağlantılı olabilir. Bu olaylar nadiren çocuklarda bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda, belirtiler ve semptomlar tedavi sırasında veya hemen sonrasında gözlenir fakat bazı vakalarda

tedavinin üzerinden birkaç hafta geçmeden ortaya çıkmayabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve çok nadir durumlarda ölümler bildirilmiştir. Bunlar neredeyse her zaman altta yatan şiddetli hastalığı olanlarda veya hepatik etkisi olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanımda gözlenmiştir (bakınız bölüm 4.8).

Amoksisilin içeren neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı 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 bağlı kolit gözlendiğinde, AUGMENTİN tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavilerde renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyon gibi organ sistem fonksiyonlarının periyodik değerlendirilmesi önerilmektedir.

AUGMENTİN 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 sürdürüebilmek için oral antikoagülasyon dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (bakınız bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, yetmezliğin derecesine göre doz ayarlanmalıdır (bakınız 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. Mesane kateteri olan hastalarda, açıklık düzenli olarak kontrol edilmelidir. (bkz. bölüm 4.9).

Amoksisilin ile tedavi sırasında, non enzimatik metotlarla yalancı pozitif sonuçlar gözlenebildiği için idrarda glukoz varlığı için test yapıldığında enzimatik glukoz oksidaz metotları kullanılmalıdır.

AUGMENTİN'de klavulanik asit varlığı, kırmızı hücre membranları ile IgG ve albumine non spesifik bağlanmaya neden olabilir ve yalancı pozitif Coombs testine sebep olur.

Sonrasında *Aspergillus* enfeksiyonu olmadığı bulunan amoksisilin/klavulanik asit alan hastalarda Bio-Rad Laboratuvarları *Aspergillus* EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratuvarları *Aspergillus* EIA testi ile non *Aspergillus* polisakkaritleri

ve polifuranlar arasında çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Bu sebeple, AUGMENTİN alan hastalarda pozitif test sonuçları dikkatle yorumlanmalı ve diğer tanı metotları ile doğrulanmalıdır.

Her şaşede 11.0 mg aspartam bulunur. Aspartam fenilalanin içerir. Fenilketonüri olan insanlar için zararlı olabilir. Fenilketonüri hastaları, fenilalaninin zararlı olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin AUGMENTİN 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 artırabilir. Allopurinol ve AUGMENTİN'in birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler

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

Oral antikoagulanlar

Oral antikoagulanlar ve penisilin türevi antibiyotikler pratikte herhangi bir etkileşim rapor edilmeksizin yaygın olarak kullanılmıştır. Fakat, literatürde asenokumarol veya warfarin kullanan ve amoksisilin tedavisi verilen bazı hastalarda INR değerinde yükselme görüldüğü nadir vakalar mevcuttur. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, AUGMENTİN kullanımı veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, oral antikoagulanların dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, AUGMENTİN'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

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

Üreme yeteneği / Fertilité

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlar) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, AUGMENTİN teratojenik etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen istenmeyen etkiler diyare, bulantı ve kusmadır.

Çok sık 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.

Med DRA Sistem Organ Sınıfına göre sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 1000 ila $< 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$

Çok seyrek $< 1/10.000$

Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

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

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (Bölüm 4.4'e bakınız.).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vaskülit (Bölüm 4.4'e bakınız.).

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülziyonlar. Konvülziyonlar renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek doz alanlarda görülebilir (Bölüm 4.4'e bakınız.).

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

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

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü.

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil). Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması, dişlerde renk değişimi.
Çocuklarda çok seyrek olarak yüzeysel diş rengi değişikliği bildirilmiştir. Genellikle fırçalama ile giderildiğinden, iyi bir ağız hijyeni ile diş rengi değişimi engellenebilir.

Hepato-bilier bozukluklar:

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

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

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

Bulgu ve belirtiler genellikle tedavi sırasında veya tedavi kesildikten kısa bir süre sonra görülür; ancak bazı durumlarda tedavi kesildikten birkaç hafta sonrasına kadar farkedilmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşümlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve son derece seyrek olmakla birlikte bu duruma bağı ölüm bildirilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da hepatik etki potansiyeline sahip ilaçları aynı anda alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme.

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP) (Bölüm 4.3'e bakınız).

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir (Bölüm 4.4'e bakınız).

Böbrek ve idrarla ilgili bozukluklar:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (*bkz.* Doz aşımı ve tedavisi).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve doz aşımı belirtileri

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

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

Amoksisilin özellikle yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra mesane kateterlerinde çöktüğü bildirilmiştir. Açıklığın düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir (Bölüm 4.4'e bakınız)

Tedavi

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

AUGMENTİN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktamaz inhibitörlerini içeren penisilin kombinasyonları
ATC kodu: J01C R02

Etki mekanizması

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

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

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

FK/FD ilişkisi

Minimum inhibitör konsantrasyonu değeri üzerindeki süre (T>MIC) amoksisilinin etkinliğinin en önemli belirleyicisi olarak kabul edilir.

Direnç mekanizması

Amoksisilin/klavulanik asite karşı iki temel direnç mekanizması şunlardır:

- B, C ve D sınıfları da dahil olmak üzere, klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta laktamazlar tarafından inaktive edilme.
- Penisiline bağlanan proteinlerde değişiklik, ki bu antibakteriyel etken maddenin hedefe afinitesini azaltır.

Bakterinin geçirimsizliği ya da eflüks pompa mekanizmaları, özellikle Gram negatif bakterilerde bakteri direncine neden olabilir ya da ona katkıda bulunabilir.

Eşik değerler

Amoksisilin/klavulanik asit için MIC eşik değerleri, Antimikrobiyal Duyarlılık Testi İçin Avrupa Kurulu'nun (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) değerleridir.

Organizma	Duyarlılık Eşik değerleri (ng/ml)		
	Duyarlı	Orta düzeyde duyarlı	Dirençli
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Koagülaz-negatif stafilokoklar	≤0.25		>0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ^s	≤0.25	-	>0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤0.5	1-2	>2
Enterobakteriler ^{1,4}	-	-	>8
Gram-negatif anaeroblar ¹	≤4	8	>8
Gram-pozitif anaeroblar ¹	≤4	8	>8
Tür dışı bağlantılı eşik değerler	≤2	4-8	>8

¹ Amoksisilin konsantrasyonları için bildirilmiş değerleri. Duyarlılık testi için klavulanik asit konsantrasyonları 2 mg/l'de sabitlenmiştir.

² Bildirilen değerler oksasilin konsantrasyonlarıdır.

³ Tablodaki eşik değerler ampisilin eşik değerlerine dayandırılmıştır.

⁴ R>8 mg/l'nin direnç eşik değeri, direnç mekanizması bulunan tüm izolatların dirençli olarak bildirilmiş olmasını sağlar.

⁵ Tablodaki eşik değerler Benzilpenisilin eşik değerlerine dayalıdır.

Direnç prevalansı, hem coğrafik olarak hem de seçilmiş türler için zamanla değişiklik gösterebilir ve özellikle ağır enfeksiyonların tedavisi söz konusu olduğunda dirence ilişkin yerel bilgiler önemlidir. Yerel direnç prevalansı en azından bazı enfeksiyon tiplerinde etkin maddenin kullanımını tartışmaya açık hale getiriyorsa, gerektiğinde uzman önerisi alınmalıdır.

<p><u>Genellikle duyarlı türler</u></p>
<p><u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ve diğer beta hemolitik streptokoklar <i>Streptococcus viridans</i> grubu</p> <p><u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Capnocytophaga</i> türleri <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobik mikroorganizmalar</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> türleri</p>
<p><u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u></p>
<p><u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecium</i>^A</p> <p><u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u></p>
<p><u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Acinetobacter</i> türü <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> türü</p>

Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia türleri
Pseudomonas türü
Serratia türü
Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

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

5.2 Farmakokinetik özellikleri:

Genel özellikler:

Emilim:

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

Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, sağlıklı erişkinlerde aç karnına AUGMENTİN 875/125 mg tabletin günde iki kere uygulanması sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Ortalama (\pm SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etkin madde(ler)	Doz	C _{maks}	T _{maks} *	EAA _(0-24sa)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(sa)	(μ g.sa/ml)	
Amoksisilin					
AMX/CA 875mg/125mg	875	11.64 \pm 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 \pm 12.31	1.19 \pm 0.21
Klavulanik asit					
AMX/CA 875mg/125mg	125	2.18 \pm 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 \pm 3.04	0.96 \pm 0.12

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

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

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

Hem amoksisilin hem de klavulanik asidin plasental bariyeri geçtiği gösterilmiştir. (Bölüm 4.6'ya bakınız).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisilolik 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-ona metabolize olarak, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

Diğer penisilinlerde olduğu gibi amoksisilin ana atılım yolu böbreklerdir, klavulanik asit ise hem böbreklerle hem de böbrekler dışındaki mekanizmalar ile elimine edilir. Amoksisilin/klavulanik asit eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama toplam klerens sağlıklı deneklerde 25 L/sa'dır. Tek doz 250mg/125mg veya 500 mg/125 mg tablet uygulaması sonrası ilk 6 saat içinde, amoksisilin yaklaşık % 60-70'i, klavulanik asidin ise % 40-65'i değişmemiş şekilde idrar ile atılır. Çeşitli çalışmalarda, amoksisilin için % 50-85 ve klavulanik asit için % 27-60 arası idrarla atılım gözlenmiştir, en fazla ilaç atılımı uygulamadan sonraki iki saat içinde gerçekleşmiştir.

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

AUGMENTİN'in her iki bileşeninin de farmakokinetiği birbirine çok yakındır. Klavulanat ve amoksisilin her ikisinin de serum bağlanma seviyeleri düşüktür. % 70 oranında serumda serbest halde bulunurlar.

AUGMENTİN dozunun iki katına çıkarılması serum seviyelerini de iki katına çıkarır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Amoksisilin eliminasyon yarı-ömrü 3 ay- 2 yaş çocuklarda ve daha büyük çocuklarda ve erişkinler ile benzerlik göstermektedir. Çok küçük çocuklar için (erken yenidoğanlar dahil) yaşamın ilk haftasında uygulama aralığı, renal eliminasyon yolağının olgunlaşmamış olması nedeniyle, günde iki kez uygulamayı geçmemelidir. Yaşlı hastaların renal fonksiyonlarının azalmasından dolayı, doz seçiminde dikkat edilmeli ve renal fonksiyonların takip edilmesi gerekmektedir.

Cinsiyet:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler, konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme için toksisite araştırmalarına dayanarak insanlar için özel tehlike ortaya koymamıştır.

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

AUGMENTİN ve bileşenleri ile yapılan bir karsinojenisite çalışması bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon
Silikon dioksit
Magnezyum stearat
Aspartam
Şeftali-limon-çilek aroması

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru toz açılmamış ambalajı içinde ve kuru bir yerde 25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kuru toz halinde 12 saşe içeren kutu.
Sulandırıldığında kirli beyaz renkte bir süspansiyon oluşur.

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

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no: 212 – 339 44 00
Fax. no: 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

132/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 09.01.2012
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ