

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAMOKS® BID FORT 400 mg/57 mg süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL’de:

400 mg amoksisiline eşdeğer 447,93 mg amoksisilin trihidrat (buzağı kaynaklı) ve 57 mg klavulanik aside eşdeğer 71,07 mg potasyum klavulanat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL’de:

Granül pudra şekeri (sukroz).....k.m.*

*k.m.: kafi miktar

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’ e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Krem-beyaz renkli ahududu kokulu homojen toz karışımı

Sulandırıldığında krem-beyaz renkli ahududu kokulu homojen bir süspansiyon oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

KLAMOKS, aşağıdaki sistemlerde 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): Tekrarlayan tonsillit, akut bakteriyel sinüzit, akut otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar pnömoni ve bronkopnömoni, toplum kökenli pnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: Sistit, uretrit, piyelonefrit ve kadın genital sistem enfeksiyonları, gonore.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Özellikle selülit, hayvan ısırılmaları.
- Dental enfeksiyonlar: Yaygın selülit ile birlikte şiddetli diş abseleri.
- Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Özellikle osteomyelit

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

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

Amoksisiline duyarlı organizmaların KLAMOKS'a duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte, neden olduğu karma enfeksiyonlar KLAMOKS BID Fort 400 mg/57 mg oral süspansiyon ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotığın ilave edilmesini gerektirmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar, her bir bileşen olarak belirtilen dozlar dışında, amoksisilin/klavulanik asit içeriğine göre tanımlanır.

Bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen KLAMOKS dozu için aşağıdaki maddeler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve bu patojenlerin antibakteriyel ajanlara karşı olası duyarlılıkları (bkz. Bölüm 4.4)
- Enfeksiyonun ciddiyeti ve bölgesi
- Aşağıda belirtildiği gibi hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu

Gerektiğinde KLAMOKS'un alternatif formlarının (örn. daha yüksek dozlarda amoksisilin sağlayan ve/veya farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları içerenlerin) kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

40 kg altı olan çocuklar için bu KLAMOKS formülü, aşağıda önerildiği gibi uygulandığında günlük toplam 1000-2800 mg amoksisilin/143-400 mg klavulanik asit sağlamaktadır. Eğer günlük daha yüksek amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasından kaçınmak için başka bir KLAMOKS formunun seçilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavinin süresi hastanın yanıtına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn. osteomyelit) daha uzun tedavi süreleri gerektirir. Tedavi, inceleme yapılmadan 14 günden fazla uzatılmamalıdır (uzatılmış tedavi için Bölüm 4.4'e bakınız).

Yetişkinler ve 40 kg veya üzerinde olan çocuklar KLAMOKS'un yetişkinler için olan formülasyonu ile tedavi edilmelidir.

< 40 kg olan çocuklarda

- İkiye bölünmüş dozlar halinde verilen 25 mg/3,6 mg/kg/gün ile 45 mg/6,4 mg/kg/gün;

• Bazı enfeksiyonlarda (otitis media, sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonları) ikiye bölünmüş dozlar halinde verilen 70 mg/10 mg/kg/gün'e kadar uygulama düşünülebilir. Çocuklar KLAMOKS tabletleri veya süspansiyonları ile tedavi edilebilir. 6 yaş ve altı çocuklar tercihen süspansiyon ile tedavi edilmelidir.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili amoksisilin:klavulanik asit 7:1 formülasyonları için klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan küçük hastalar için amoksisilin:klavulanik asit 7:1 formülasyonları hakkında klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle bu popülasyon için doz önerisinde bulunulmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 2 kez alınır. Tedavi süresi, endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Gastrointestinal intolerans potansiyelini en aza indirmek ve amoksisilin/klavulanik asit absorpsiyonunu optimize etmek için yemek başlangıcında alınmalıdır.

Süspansiyonun Hazırlanması:

Süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerindeki sulandırma çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış, soğutulmuş içme suyu koyarak iyice çalkalanmalıdır. Homojen dağılım için 5 dakika beklenmelidir. Daha sonra şişe üzerindeki sulandırma çizgisine kadar kaynatılmış, soğutulmuş içme suyu ekleyerek tekrar çalkalanmalıdır.

Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Hekimin her uygulama için önerdiği miktarda ilaç, şişe ile birlikte bulunan 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanılarak hastaya verilir.

Sulandırılmamış toz 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2-8°C) saklanmalı ve 7-10 gün içinde kullanılmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi (CrCl) 30 mL/dak. üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klirensi (CrCl) 30 mL/dak. altında olan çocuklarda KLAMOKS BID Fort 400 mg/57 mg oral süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir. Çünkü doz ayarlaması için herhangi bir öneri mevcut değildir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde KLAMOKS BID Fort 400 mg/57 mg oral süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

KLAMOKS, diğer beta-laktam ajanlara karşı (örn. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde KLAMOKS'a bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KLAMOKS ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin veya diğer beta laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse KLAMOKS tedavisi sonlandırılmalı ve uygun alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

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

KLAMOKS'un bu formu, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli, olası patojenlerin yüksek riski söz konusu ise kullanıma uygun değildir. Bu form penisiline dirençli *S. pneumoniae* tedavisinde kullanılmamalıdır.

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

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

Amoksisilin ile eşzamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını arttırabilir.

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

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize eksantematöz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon KLAMOKS tedavisinin sonlandırılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale getirir.

Amoksisilin/klavulanik asit karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgusu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Karaciğer olayları daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedaviyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar, genellikle tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar ancak bazı vakalarda tedavinin kesilmesinin ardından birkaç haftaya kadar belirgin hale gelmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve son derece nadir koşullarda ölümler bildirilmiştir. Bunlar hemen her zaman altta yatan ciddi hastalığı olanlarda ya da eşzamanlı olarak karaciğer üzerinde etkili olma potansiyeli bilinen ilaçları kullananlarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar değişebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözlemlendiğinde, amoksisilin/klavulanik asit tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyon dahil, organ sistem fonksiyonlarında periyodik değerlendirme tavsiye edilir.

KLAMOKS 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 (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz, böbrek bozukluğunun derecesine uygun şekilde 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. Mesane kateteri olan hastalarda düzenli olarak açıklık kontrolü yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

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

KLAMOKS BID 400 mg/57 mg süspansiyon içindeki klavulanik asit varlığı, kırmızı hücre membranlarınca IgG ve albüminin spesifik olmayan bağlanmasına neden olarak yalancı pozitif Coombs testine yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit alan ve daha sonra *Aspergillus* enfeksiyonunun bulunmadığı saptanan hastalarda Bio-Rad Laboratuvarları Platelia *Aspergillus* EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratuvarları Platelia *Aspergillus* EIA testi ile *Aspergillus*-dışı polisakkaridler ve polifuranozlar arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle amoksisilin/klavulanik asit alan hastalardaki pozitif test sonuçları dikkatli yorumlanmalı ve başka tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün granül pudra şekeri (sukroz) içerdiğinden, nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin'in renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin KLAMOKS ile birlikte kullanımı amoksisilin'in kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, bu durum klavulanik asit için görülmez.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve KLAMOKS'un birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Oral kontraseptifler

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

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri etkileşim raporlanmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşın, literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen bazı hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinde seyrek olarak yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer birlikte kullanılması gerekli ise, amoksisilin kullanımının başlatılması veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

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

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin ve klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel metabolik mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri doğru şekilde temsil etmeyebilir. Bu nedenle, mikofenolat mofetil dozunda bir değişiklik graft fonksiyon bozukluğuna ilişkin klinik kanıt yokluğunda normalde gerekli olmamalıdır. Bununla birlikte, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa süre sonra yakın klinik takip yürütülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda 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 KLAMOKS, 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.

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). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler, artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir.

Preterm, prematüre fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, amoksisilin/klavulanik asidin 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:

KLAMOKS'un iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asidin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz mebranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. 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 sıçanlar) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, amoksisilin/klavulanik asit teratojenik etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KLAMOKS'un araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Buna karşın, araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örneğin, alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

En çok bildirilen advers ilaç reaksiyonları ishal, bulantı ve kusmadır.

KLAMOKS ile yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen ve MedDRA sistem organ sınıfına göre ayrılan advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmektedir.

İstenmeyen etkilerin meydana gelme sıklıklarına göre sınıflandırılması için aşağıdaki terminolojiler kullanılmıştır:

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 (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülozitoz ve hemolitik anemi, kanama ve protrombin zamanında uzama¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları¹⁰:

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

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite, konvülsiyonlar², aseptik, menenjit

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare, bulantı³, kusma

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit⁴, siyah tüylü dil (dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması), dişte renk değişikliği¹¹

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan: AST ve/veya ALT değerlerinde yükselme⁵ Bilinmiyor: Hepatit⁶ ve kolestatik sarılık⁶

Deri ve derialtı doku hastalıkları⁷:

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit, akut generalize ekzantematöz püstüller (AGEP)⁹, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Böbrek ve idrar yolum hastalıkları:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri⁸

¹bkz. Bölüm 4.4

²bkz. Bölüm 4.4

³Bulantı çoğu kez daha yüksek oral dozlarla ilişkilendirilir. Gastrointestinal reaksiyonlar belirginse, bunlar amoksisilin/klavulanik asit yemekle birlikte alınarak azaltılabilir.

⁴Psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4).

⁵Beta-laktam sınıfı antibiyotikler ile tedavi edilmiş hastalarda AST ve/veya ALT'de orta düzeyde artış bildirilmekle birlikte bu bulguların anlamı bilinmemektedir.

⁶Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

⁷Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

⁸bkz. Bölüm 4.9

⁹bkz. Bölüm 4.4

¹⁰bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4

¹¹Çocuklarda çok nadir olarak yüzeysel dişte renk değişikliği bildirilmiştir. Genellikle fırçalama ile giderilebildiğinden, iyi bir ağız hijyeni dişte renk değişimini önlemeye yardımcı olabilir.

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri ve bulguları:

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ve elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir.

Bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Amoksisilinin, çoğunlukla yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra, mesane kateterlerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Entoksikasyon tedavisi:

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

KLAMOKS dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması:

Amoksisilin bakteriyel hücre çeperinin integral yapısal bir bileşeni olan bakteriyel peptidoglikan biyosentetik yolağında bir ya da daha fazla enzimi (sıklıkla penisilin bağlayan proteinler, PBP'ler olarak adlandırılan) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre çeperinin zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölümü takip eder.

Amoksisilin dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına amoksisilin aktivitesinin spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

Klavulanik asit yapısal olarak penisilinlerle ilişkili bir beta-laktamdır. Bazı beta-laktamaz enzimlerini inaktive ederek amoksisilin inaktivasyonunu önler. Tek başına klavulanik asit klinik açıdan faydalı antibakteriyel etki göstermez.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:

Minimum inhibisyon konsantrasyonu üzerindeki zamanın (T>MİK) amoksisilin etkililiğinin majör belirleyici faktörü olduğu düşünülmektedir.

Direnç mekanizmaları

Amoksisilin/klavulanik asite direnç için başlıca iki mekanizma şunlardır:

- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon.
- Antibakteriyel ajanın hedef için afinitesini azaltan PBP'lerde değişiklik.

Bakterilerin impermeabilitesi veya atım pompası mekanizmaları, özellikle gram-negatif bakterilerde, bakteriyel dirence yol açabilir veya neden olabilir.

Kesim noktaları

Amoksisilin/klavulanik asit için MİK kesim noktaları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) kesim noktalarıdır.

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (mcg/mL)	
	Duyarlı	Dirençli
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus spp</i> ^{2,3,4}	≤ 0,125	> 0,125
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	> 8
<i>Streptococcus</i> ^{A, B, C, G2}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{1,5}	≤ 0,5	> 1
Enterobakterler	≤ 8 ^{1,6}	> 8 ⁶
UTIs da komplike olmayan Enterobakterler	≤ 32 ^{1,6}	> 32 ⁶

Gram-negatif anaeroblar ¹	≤4	>8
Gram-pozitif anaeroblar ¹ (<i>Clostridioides difficile</i> hariç)	≤4	>8
Türle ilişkisi olmayan kesim noktaları ¹	≤2	>8
<p>¹Amoksisilin konsantrasyonları için bildirilen değerler. Duyarlılık testi amaçları doğrultusunda, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/L'de sabitlenir.</p> <p>²Tablodaki kesim noktası değerleri, benzilpenisilin kesim noktası değerlerini temel alır.</p> <p>³Çoğu stafylokok penisilinaz üretirler ve bu durum da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsiline dirençli hale getirir. Stafylokoklar benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlı test edildiğinde, yukarıdaki ajanlara duyarlı olarak rapor edilebilir. Bununla birlikte, oral formülasyonların, özellikle fenoksimetilpenisilinin etkililiği belirsizdir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı olarak test edilen, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, izoksazolilpenisilinlere (oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin), nafsiline ve birçok sefalosporine duyarlıdır. Seftarolin ve seftobiprol haricinde, sefoksitine dirençli izolatlar tüm beta-laktam ajanlarına dirençlidir.</p> <p>⁴Ampisiline duyarlı <i>S. Saprophyticus</i> mecA negatiftir ve ampisiline, amoksisiline ve piperasiline (beta-laktamaz inhibitörü içeren veya içermeyen) duyarlıdır.</p> <p>⁵Oksasilin 1 birim disk ekran testi, beta laktam direnç mekanizmalarını hariç tutmak için kullanılacaktır. Tarama negatif olduğunda (inhibisyon bölgesi ≥20 mm), klinik sınır değerlerinin mevcut olduğu tüm beta-laktam ajanları başka test yapılmadan duyarlı olarak rapor edilebilir.</p> <p>⁶Doğal fenotip Enterobakterler, aminopenisilinlere duyarlı olarak sınıflandırılır. Bazı ülkeler <i>E.coli</i> ve <i>P. mirabilis</i> doğal fenotip izolatlarını “duyarlı, artan maruziyet” olarak sınıflandırmayı tercih etmektedir. Bu durumda, MİK sınır değeri S (duyarlı) ≤0,5 mg/L ve karşılık gelen bölge çap kesim noktası S (duyarlı) ≥50 mm'dir.</p>		

Direnç prevalansı seçili türler için coğrafik açıdan ve zamanla çeşitlilik gösterebilir ve dirence ilişkin yerel bilgiler özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken arzu edilir. Gerektiğinde yerel direnç prevalansı enfeksiyonların en azından bazı tiplerinde ajanın faydasından şüphe edilmesine yol açacak şekilde olduğunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

<u>Genellikle duyarlı türler</u>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) [£] Koagülaz negatif stafylokoklar (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 <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (metisiline duyarlı)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Pasteurella multocida

Anaerobik mikroorganizmalar

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella türleri
Bacteroides türleri

Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus faecium[§]

Doğası gereği dirençli organizmalar

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter türleri
Citrobacter freundii
Enterobacter türleri
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia türleri
Pseudomonas türleri
Serratia türleri
Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık
[£] Metisiline dirençli tüm stafilocoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir.
¹ Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asidin 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 özellikler

Genel özellikler

Emilim:

KLAMOKS'un 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 asidin emilimi, yemeğin başlangıcında alındığında optimize edilir. Oral uygulamayı takiben, amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık %70 oranında biyoyararlanımına sahiptir. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (T_{maks}) her durumda yaklaşık bir saattir.

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

Ortalama (\pm SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etkin madde(ler)	Doz (mg)	C_{maks} (mcg/mL)	T_{maks}^* (sa)	EAA _(0-24sa) (mcg.sa/mL)	$T_{1/2}$ (sa)
Amoksisilin					
AMK/KA 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					
AMK/KA 875mg/125mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit * Ortanca					

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

Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitin %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. 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 penisiloik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda büyük oranda metabolize olur, 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 asidin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klirens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir amoksisilin/klavulanik asit tabletinin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asidin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin idrarla atılım miktarının %50-85 ve klavulanik asidin %27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

Eşzamanlı probenesid kullanımı, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asidin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asidin 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 çocuklarda ve yetişkinlerde aynıdır. Preterm doğanlar da dahil olmak üzere yaşamın ilk haftasındaki çok küçük çocuklarda uygulama zaman aralığı, renal eliminasyon yolunun olgunlaşmamış olması nedeniyle, günde iki kez uygulamayı geçmemelidir. 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 asidin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve üreme toksisitesine 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 ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz sitrik asit
Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum benzoat
Mikrokristalin selüloz + Karboksimetilselüloz sodyum
Ksantan zıncı
Kolloidal susuz silika
Silikon dioksit
Ahududu esansı
Granül pudra şekeri (Sukroz)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmadan önce 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

Süspansiyon hazırlandıktan sonra, 35 - 70 mL süspansiyon 7 gün, 100 mL ve 140 mL süspansiyon 10 gün buzdolabında (2-8°C) saklanabilir. Dondurulmamalıdır.

Nem çekeceğinden, şişelerin ağzı kapalı tutulmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, HDPE kapak ile kapatılmış, üzerinde 35 mL, 70 mL, 100 mL veya 140 mL seviye çizgisi bulunan amber renkli Tip III cam şişelerde, 2,5 – 5 mL işaretli kaşık ve kullanma talimatıyla birlikte sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

KLAMOKS süspansiyonun hazırlanması:

KLAMOKS toz halindedir, bu yüzden ilk önce sulandırmak gerekir.

KLAMOKS'u sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. KLAMOKS BID Fort 400 mg/57 mg Oral süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerindeki sulandırma çizgisinin yarısına 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 dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.

3. Kalan suyu (1/2) şişe üzerindeki sulandırma çizgisine gelecek kadar doldurunuz ve şişeyi yeniden çalkalayınız (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.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

193/41

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.08.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 21.05.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ