

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CROXİLEX 1.2 g IV Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon steril toz olarak; 1000 mg amoksisiline eşdeğer amoksisilin sodyum, 200 mg klavulanik asite eşdeğer potasyum klavulanat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz veya infüzyonluk çözelti için toz ve çözücüsü
CROXİLEX renksiz cam flakonda hemen hemen beyazımsı tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 - Terapötik endikasyonlar

CROXİLEX erişkinler ve çocuklarda, aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Kulak, burun ve boğazın şiddetli enfeksiyonları (şiddetli sistemik belirti ve semptomların eşlik ettiği mastoidit, peritonsiller enfeksiyonlar, epiglotit ve sinüzit),
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri (uygun şekilde tanısı konulmuş),
- Toplum kaynaklı pnömoni,
- Sistit,
- Pyelonefrit
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, özellikle selülit, hayvan ısırıkları, yaygın selülit ile birlikte şiddetli dental abseler,
- Kemik ve eklem enfeksiyonları, özellikle osteomyelit,
- İntra-abdominal enfeksiyonlar,
- Kadında genital enfeksiyonlar,

Erişkinlerde, aşağıdaki vücut bölgelerini içeren majör cerrahi girişimler gibi prosedürler ile ilişkili enfeksiyonların profilaksisi:

- Gastrointestinal sistem
- Pelvis boşluğu
- Baş ve boyun
- Safra yolu ameliyatı

4.2 - Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar, bileşenin kendisine göre belirtilmediği sürece Amoksisilin/Klavulanik asit içeriği şeklinde ifade edilmektedir.

Münferit bir enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılacak olan CROXİLEX dozu seçilirken aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Şüphelenilen patojenler ve bunların antibakteriyel ajanlara karşı muhtemel duyarlılıkları (bölüm 4.4'e bakınız)
- Enfeksiyon şiddeti ve enfeksiyon yeri
- Aşağıda gösterildiği gibi hastanın yaşı, kilosu ve renal fonksiyon durumu.

CROXİLEX'in alternatif dozaj şekilleri de dikkate alınmalıdır (bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız).

CROXİLEX, aşağıda önerildiği gibi kullanıldığında günlük olarak toplam 3000 mg'lık amoksisilin ve 600 mg'lık klavulanik asit dozu sağlamaktadır. Eğer daha yüksek bir günlük doz gerektiğine karar verilirse, gereksiz derecede yüksek günlük klavulanik asit uygulanmasını önlemek için alternatif bir formülasyonun seçilmesi önerilmektedir.

Tedavi süresi hastanın yanıtına göre tayin edilmelidir. Bazı enfeksiyonlar (ör. osteomyelit) daha uzun süreli tedavi gerektirmektedir. Tedavi gözden geçirilmediği sürece, ilaç 14 günden fazla uygulanmamalıdır (uzun tedavi ile ilgili olarak bölüm 4.4'e bakınız).

Yetişkinler ve ≥ 40 kg çocuklar:

Bölüm 4.1'de belirtilen enfeksiyonların tedavisi için: Her 8 saatte bir 1000mg/200mg

Önerilen CROXİLEX dozu	<p>1 saatten az süreli cerrahi profilaksi için: Anestezi başlangıcında verilen 1000 mg/200 mg'dır.</p> <p>1 saatten fazla süreli cerrahi profilaksi için: Anestezi başlangıcında verilen 1000 mg/200 mg'dır; 24 saat içerisinde 3 doza kadar 1000 mg/200 mg verilebilir.</p> <p>Operasyon sırasında ortaya çıkan açık klinik enfeksiyon belirtileri post-operatif olarak normal intravenöz ya da oral tedavi yapılmasını gerektirecektir.</p>
------------------------	---

Uygulama şekli:

CROXİLEX intravenöz kullanım içindir.

CROXİLEX 3 ila 4 dakikada yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde damara direk olarak ya da damlatma tüpü ile veya 30 ila 40 dakikalık infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir.

İntramusküler uygulama (IM) için uygun değildir.

3 aylıktan küçük bebeklere sadece infüzyon yoluyla uygulama yapılmalıdır.

CROXİLEX ile tedavi, intravenöz preparat ile başlanabilir ve her bir hasta için uygun görüldüğü şekilde uygun bir oral preparat ile tamamlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlamaları, amoksisilinin önerilen maksimum düzeyine göre yapılmaktadır.

Kreatinin klerensi (CrCl) 30 mL/dak.'dan yüksek olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Erişkinler ve ≥ 40 kg çocuklar:

CrCl: 10-30 mL/dak.	Başlangıç dozu 1000 mg/200 mg'dır ve sonra günde iki kez 500 mg/100 mg uygulanmalıdır.
CrCl < 10 mL / dak.	Başlangıç dozu 1000 mg/200 mg'dır ve sonra her 24 saatte bir 500 mg/100 mg uygulanmalıdır.
Hemodiyaliz	Başlangıç dozu 1000 mg/200 mg'dır ve daha sonra 24 saatte bir 500 mg/100 mg ile devam edilir. Diyaliz sonunda ek bir 500 mg/100 mg doz uygulanır (amoksisilinin ve klavulanik asidin serum konsantrasyonları düştüğü için)

< 40 kg çocuklar

CrCl: 10 ila 30 mL/dak.	Her 12 saatte bir kilogram başına 25 mg/5 mg'dır
CrCl < 10 mL /dak.	Her 24 saatte bir kilogram başına 25 mg/5 mg'dır
Hemodiyaliz	Her 24 saatte bir kilogram başına 25 mg/5 mg'a ek olarak diyaliz sonunda kilogram başına 12.5 mg/2.5 mg'lık bir doz (hem amoksisilinin hem de klavulanik asidin serum konsantrasyonları düştüğü için).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması dikkatle yapılmalıdır ve karaciğer fonksiyonları düzenli aralıklar ile izlenmelidir (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı ≥ 40 kg olan çocuklar için önerilen dozlar yukarıdaki erişkin dozları ile aynıdır.

< 40 kg çocuklar için önerilen dozlar şöyledir:

- 3 aylık ya da daha büyük çocuklar: Her 8 saatte bir, kg başına 25mg/5mg'dır.
- 3 aylıktan küçük ya da 4 kg'dan az çocuklar: Her 12 saatte bir kg başına 25mg/5mg'dır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için dozun ayarlanması gerekmemektedir.

4.3 - Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, herhangi bir penisiline ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Bir başka beta-laktam ajana (ör. sefalosporin, karbapenem ya da monobaktam) karşı geçirilmiş şiddetli ani aşırı duyarlılık reaksiyonu (ör. anafilaksi) geçmişi
- Amoksisilin/Klavulanik aside bağlı sarılık/karaciğer bozukluk geçmişi (bölüm 4.8'e bakınız)

4.4 - Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Amoksisilin/Klavulanik asit ile tedaviye başlanmadan önce penisilinlere, sefalosporinlere veya diğer beta-laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu hikayesi varlığı dikkatle sorgulanmalıdır (bölüm 4.3 ve 4.8'e bakınız).

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde ya da atopik kişilerde görülmesi daha olasıdır. Eğer alerjik bir reaksiyon gelişirse, CROXİLEX tedavisi kesilmeli ve uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Enfeksiyonun amoksisiline-duyarlı mikroorganizma(lardan) kaynaklandığı kanıtlanırsa, resmi kılavuzlar doğrultusunda Amoksisilin/Klavulanik asit tedavisinden tek başına amoksisilin tedavisine geçilmesi düşünülmelidir.

Olası patojenlerin beta laktam ajanlarına karşı, klavulanik asit tarafından inhibisyona duyarlı beta-laktamazların aracılık etmediği bir direnç göstermesine dair yüksek bir risk olması durumunda, CROXİLEX'in bu dozaj sunumu uygun olmayabilir. T>MİK için herhangi özel bir veri mevcut olmadığından ve karşılaştırılabilir oral sunumlar için veriler sınırda olduğundan, bu sunum (ilave amoksisilin) olmadan penisilin-dirençli *S.Pneumoniae* tedavisi için uygun olmayabilir.

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda ya da yüksek doz alan hastalarda konvulsiyonlar ortaya çıkabilir (bölüm 4.8'e bakınız).

Amoksisilin kullanımı sonrasında enfeksiyöz mononükleoz ile ilişkili kızamık benzeri döküntü gözleendiğinden, eğer bu duruma ilişkin bir şüphe var ise, Amoksisilin/Klavulanik asit tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin tedavisi sırasında eş zamanlı allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını arttırabilir.

Uzun süreli kullanım, bazen duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir.

Tedavinin başlangıcında püstül ile birlikte ateşli jeneralize eritem ortaya çıkması akut jeneralize egzantemöz püstülosiz (AGEP) belirtisi olabilir (bölüm 4.8'e bakınız). Bu reaksiyon CROXİLEX tedavisinin kesilmesini gerektirir ve daha sonra herhangi bir amoksisilin preparatı kullanımını kontrendike kılmaktadır. CROXİLEX, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8'e bakınız).

Hepatik vakalar esas olarak erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedavi ile ilişkili olabilir. Bu vakalar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır fakat bazı vakalarda tedavinin kesilmesinden haftalar sonra bile belirgin hale gelmeyebilir. Hepatik vakalar genellikle geri dönüşlüdür. Ciddi olabilmektedir ve çok nadir durumlarda, ölümler rapor edilmiştir. Bu ölümler her zaman altta yatan ciddi hastalığı olan ya da hepatik etki potansiyeli olduğu bilinen ilaçları eş zamanlı olarak kullanan hastalarda ortaya çıkmıştır (bölüm 4.8'e bakınız).

Amoksisilin dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibiyotikler ile antibiyotik-ilişkili kolit bildirilmiştir ve bu durum hafif kolitten hayatı tehdit edici kolite kadar değişen şiddette görülebilmektedir (bölüm 4.8'e bakınız). Bu nedenle, herhangi bir antibiyotiğin kullanımı sırasında ya da kullanılmasından sonra diyare görülen hastalarda bu tanının değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotik ile ilişkili kolit ortaya çıkarsa CROXİLEX derhal kesilmeli, bir hekime danışılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Anti-peristaltik ilaçlar bu durumda kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi boyunca renal, hepatik ve hematopoetik sistem dahil olmak üzere organ sistem fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

CROXİLEX uygulanan hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde gerekli takip yapılmalıdır. İstenecek antikoagülasyon düzeyinin korunması için oral antikoagülan dozunda ayarlama gerekli olabilir (bölüm 4.5 ve 4.8'e bakınız).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Çıkan idrar miktarı azalmış hastalarda, çoğunlukla parenteral tedavide olmak üzere, çok seyrek olarak kristalüri görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalüri 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 (bölüm 4.9'a bakınız).

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

CROXİLEX içeriğinde bulunan klavulanik asit, kırmızı hücre membranlarına albümin ve Ig G'nin spesifik olmayan şekilde bağlanmasına neden olabilir ve bu da Coombs testinde hatalı pozitif sonuç elde edilmesine yol açabilir.

Amoksisilin/Klavulanik asit alan hastalarda, Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testinde pozitif sonuçlar elde edildiğine dair raporlar bulunmaktadır, bu hastalarda daha sonra *Aspergillus* enfeksiyonu olmadığı bulunmuştur. Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testinde, *non-Aspergillus polisakkaritleri ve polifuranlar* ile çapraz-reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, Amoksisilin/Klavulanik asit alan hastalarda elde edilen pozitif test sonuçları dikkatle yorumlanmalı ve diğer teşhis yöntemleri ile doğrulanmalıdır.

Bu ürün flakon başına yaklaşık 2,74 mmol (63,02 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu ürün flakon başına yaklaşık 1 mmol (39 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar 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 (bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız).

Metotreksat

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

Probenesid

Probenesid ile kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltmaktadır. Probenesid ile birlikte kullanım amoksisilinin kan seviyelerinde artmaya ve uzamaya neden olabilir, klavulanatı ise etkilemez.

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)

CROXİLEX için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bölüm 5.3 – Klinik öncesi güvenlilik verileri'ne bakınız).

Gebelik dönemi:

Amoksisilin/Klavulanik asidin insanlarda gebelik süresince kullanımı ile ilgili kısıtlı veriler konjenital malformasyon riskinde artış göstermemektedir.

Preterm, fetal membran yırtılması olan kadınlarda yapılan bir çalışmada CROXİLEX'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekrotize enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Her iki etkin madde de anne sütüne geçmektedir (klavulanik asidin 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 görülebilir bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Emzirme döneminde, Amoksisilin/Klavulanik asit sadece sorumlu hekimin yarar/risk değerlendirmesinden sonra kullanılabilir.

Üreme yeteneği /Fertilite:

Veri bulunmamaktadır.

4.7 - Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CROXİLEX'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Ancak, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek bazı istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir (ör. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvulsiyonlar).

4.8 - İstenmeyen etkiler

En yaygın rapor edilen istenmeyen etkiler diyare, bulantı ve kusmadır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık kategorilerine göre sınıflandırılmıştır:

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$

Yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$

Çok seyrek $< 1/10.000$

Bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle hesaplanamıyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

- Yaygın: Mukokütanöz kandidiyaz
- Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların üremesi

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:

- Seyrek: Geri dönüşlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni.
- Bilinmiyor: Geri dönüşlü agranülositoz, hemolitik anemi, kanama ve protrombin zamanında uzama (bölüm 4.4'e bakınız).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

- Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum-hastalığı benzeri sendrom, hipersensitivite vaskülit.

Sinir sistemi bozuklukları

- Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı
- Bilinmiyor: Konvulsiyonlar (bölüm 4.4'e bakınız)

Vasküler bozukluklar

- Seyrek: Enjeksiyon yerinde tromboflebit

Gastrointestinal bozukluklar

- Yaygın: Diyare
- Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, hazımsızlık
- Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil)

Hepato-bilier bozukluklar

- 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. Bunlar diğer penisilin ve sefalosporinler ile bildirilmiştir.

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları:

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri, kaşıntı, ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, bülloz ekfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) (bölüm 4.4' bakınız). Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

Böbrek ve idrar bozuklukları

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (bölüm 4.9'e bakınız)

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

Doz aşımı belirti ve semptomları:

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ve elektrolit dengesinde bozukluklar meydana gelebilir. Bazı vakalarda böbrek yetmezliğine varan amoksisilin kristalürisi gözlenmiştir (bölüm 4.4'e bakınız).

Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda ya da yüksek dozda tedavi alan hastalarda konvulsiyonlar ortaya çıkabilir.

Özellikle büyük dozların intravenöz olarak uygulanmasının ardından amoksisilinin mesane kateterlerinde çöktüğü bildirilmiştir. Kateterin açıklığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

İntoksikasyon tedavisi:

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

Amoksisilin/Klavulanik asit hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 - Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Beta laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması

Amoksisilin, bakteri hücre duvarının ayrılmaz bir yapısal bileşeni olan bakteriyel peptoglikanın biyosentetik yolağında bir veya daha fazla enzimi inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu, genel olarak hücre lizisi ve ölümün takip ettiği hücre duvarı zayıflamasına neden olmaktadır.

Amoksisilin, dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğu için, tek başına kullanıldığında bu enzimleri üreten organizmalar üzerinde etki göstermez.

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktamdır. Bazı beta-laktamaz enzimlerini inaktive ederek amoksilin inaktivasyonunu engeller. Klavulanik asit tek başına kullanıldığında klinik olarak faydalı bir antibakteriyel etki göstermemektedir.

PK/PD ilişkisi

Minimum inhibitör konsantrasyonu (T>MIK) üzerindeki süre, amoksisilin etkililiğinin majör belirleyicisi olarak kabul edilmektedir.

Direnç mekanizması

Amoksisilin/Klavulanik asite karşı iki adet direnç mekanizması vardır, bunlar:

- Sınıf B, C ve D dahil olmak üzere kendileri klavulanik asit ile inhibe edilmeyen bakteriyel beta-laktamazlar ile inaktivasyon.
- Antibakteriyel ajanın hedefe yönelik afinitesini azaltan PBP değişimi.

Bakteri geçirmezliği veya akış pompa mekanizmaları, özellikle Gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilmekte veya katkıda bulunabilmektedir.

Kırılma noktaları

Amoksisilin/Klavulanik asit için MIK kırılma noktaları, Antimikrobiyal Duyarlılık Testi üzerine Avrupa Komitesi'nde (EUCAST) belirtilenlerdir.

Organizma	Duyarlılık Kırılma noktaları (mcg/mL)		
	Duyarlı	Orta Dereceli	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 ²	0.25	-	> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negatif anaeroblar ¹	4	8	> 8
Gram-pozitif anaeroblar ¹	4	8	> 8
Kırılma noktaları ile ilişkili olmayan türler ¹	2	4-8	> 8

- 1 Amoksisilin konsantrasyonları için değerler bildirilmiştir. Duyarlılık testi amacıyla, Klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/L'de sabitlenmiştir.
- 2 Oksasilin konsantrasyonları için değerler bildirilmiştir.
- 3 Tablodaki kırılma noktaları, Ampisilin kırılma noktalarına dayanmaktadır.
- 4 R >8 mg/L direnç kırılma noktası, direnç mekanizmaları ile tüm izolatların dirençli olarak bildirildiğini sağlamaktadır.
- 5 Tablodaki kırılma noktaları, Benzilpenisilin kırılma noktalarına dayanmaktadır.

Direnç prevalansı, bölgesel olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilmektedir ve özellikle de ciddi enfeksiyonların tedavisinde olmak üzere direnç üzerine lokal bilgiler arzu edilmektedir. En az birkaç enfeksiyon türünde ajan kullanılabilirliğinin sorgulanabilir olması gibi lokal direnç prevalansı olması durumunda gerektiği şekilde uzman tavsiyesine başvurulmalıdır.

Genel olarak duyarlı türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar:

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metisilin-duyarlı)^b

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ve diğeri beta-haemolytic streptococci

Streptococcus viridans grup

Aerobik Gram-negatif mikro-organizmalar:

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae^c

Pasteurella multocida

Anaerobik mikro-organizmalar:

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Direnç gerektiren türler sorun olabilmektedir.

Aerobik Gram-pozitif mikro-organizmalar:

Enterococcus faecium^a

Aerobik Gram-negatif mikro-organizmalar:

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Kendiliğinden dirençli organizmalar:

Aerobik Gram-negatif mikro-organizmalar:

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar:

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

- a Gereken direnç mekanizması yokluğunda doğal orta dereceli duyarlılık
- b Tüm metisilin dirençli staphylococci, Amoksisilin/Klavulanik asite karşı dirençlidir.
- c Beta-laktamaz ile aracılık edilmeden amoksisiline karşı dirençli olan tüm suşlar Amoksisilin/Klavulanik asite karşı dirençlidir.
- 1 Bu Amoksisilin/Klavulanik asit sunumu, penisiline karşı dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* tedavisi için uygun olmayabilir (bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).
- 2 AB'de bazı ülkelerde %10'dan daha büyük sıklıkta düşük duyarlılığa sahip suşlar bildirilmiştir.

5.2 - Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Sağlıklı gönüllülere bolus intravenöz enjeksiyon şeklinde 500 mg/100 mg ya da 1000 mg/200 mg Amoksisilin/Klavulanik asidin verildiği çalışmalarda farmakokinetik sonuçlar aşağıda sunulmaktadır:

Ortalama (\pm SD) farmakokinetik parametreler

Bolus intravenöz enjeksiyon

Uygulanan doz	Amoksisilin				
	Doz	Ortalama pik serum konsantrasyonu (mcg/mL)	T 1/2 (saat)	AUC (s.mg/L)	İdrar geri kazanımı (% 0 ila 6 s arasında)
Amoksisilin/ Klavulanik asit 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amoksisilin/ Klavulanik asit 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Klavulanik asit				
Amoksisilin/ Klavulanik asit 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
Amoksisilin/ Klavulanik asit 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

Dağılım

Toplam plazma klavulanik asitin %25'i ve toplam plazma amoksisilinin %18'si proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilin için 0.3-0.4 L/kg ve klavulanik asitte 0.2 L /kg civarındadır.

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 sıvısında yeterli olarak dağılmamaktadır.

Hayvan çalışmalarında, bileşenlerden herhangi biri için ilaç- kaynaklı materyalin önemli doku tutulumuna ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır. Birçok penisilin gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir. Anne sütünde eser miktarda klavulanik asit de saptanabilmektedir (bölüm 4.6'e bakınız).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin, kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında eşdeğer miktarlarda inaktif pensiloik asit olarak atılmaktadır. Klavulanik asit insanda geniş oranda metabolize edilmekte ve idrar ve feçes ile atılmakta ve karbon dioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir, buna karşılık Klavulanik asit hem hem renal hem de renal olmayan mekanizmalar ile atılır.

Amoksisilin/Klavulanik asidin sağlıklı deneklerde ortalama eliminasyon yarılanma-ömrü bir saat ve ortalama total klerensi yaklaşık 25 L /s'tir. Tek 500/100 mg ya da tek 1000/200 mg'lık bolus intravenöz enjeksiyondan sonraki ilk 6 saat süresince amoksisilinin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asidin %40 ila 65'i değişmeden idrarla atılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin idrar ile atılım miktarının %50-85 ve klavulanik asitin %27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asit en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saat içerisinde atılmaktadır.

Eşzamanlı probenesid kullanılması, amoksisilinin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asitin böbreklerden atılımını geciktirmez (bölüm 4.5'e bakınız).

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Uygulanabilir değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak Amoksisilin/Klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki azalma, amoksisilinin daha büyük bir bölümünün böbrek

yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilinin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeylerinin sürdürülmesini sağlamalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Karaciğer yetmezliği

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

Yaş

Amoksisilinin eliminasyon yarılanma-ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Çok küçük çocuklarda (preterm yeni doğanlar dahil) yaşamlarının ilk haftasında, böbrek eliminasyon yolunun gelişmemiş olmasından dolayı, uygulama sıklığı günde iki defadan fazla olmamalıdır. Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha yüksek olduğundan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevlerinin izlenmesi yararlı olabilir.

5.3 – Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Amoksisilin/Klavulanik asit ile köpeklerde yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları gastrik tahriş ile kusma ve dilde renk bozukluğu göstermiştir.

CROXİLEX ya da bileşenleri ile karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 - Yardımcı maddelerin listesi

Her bir ampul (çözücü):
Enjeksiyonluk su 20 mL

6.2 - Geçimsizlikler

CROXİLEX kan ürünleri, protein hidrolizatları gibi proteinli sıvılar ya da intravenöz lipid emülsiyonları ile karıştırılmamalıdır.

Eğer CROXİLEX bir aminoglikozid ile birlikte reçete edilmiş ise antibiyotikler aynı enjektör, aynı intravenöz sıvı kabı ya da seti içerisinde verilmemelidir çünkü bu koşullarda aminoglikozidde aktivite kaybı ortaya çıkabilir.

6.3 - Raf ömrü

24 ay

6.4 – Saklamaya yönelik özel uyarılar

Kuru toz 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 - Ambalajın niteliği ve içeriği

1000 mL amoksisiline eşdeğer amoksisilin sodyum ve 200 mg klavulanik asite eşdeğer potasyum klavulanat ihtiva eden 25 mL, renksiz, tip 3 cam şişe, kauçuk tıpa ve flip-off aluminyum kapsül içeren primer ambalajının içerisinde ve beraberinde 20 mL çözücü ampul içeren kutularda takdim edilmektedir.

6.6 – Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Enjeksiyon hazırlanmasında ve uygulanmasında dikkat edilecek hususlar

İntravenöz enjeksiyon:

CROXİLEX 1.2 g IV için 20 mL enjeksiyonluk su kullanılır. Sulandırılmış solüsyon renksizden çok açık sarı renkte berrak bir çözüldür.

CROXİLEX sulandırıldıktan sonra 20 dakika içinde uygulanmalıdır.

İntravenöz enfüzyon:

CROXİLEX 1.2 g IV, ambalajında yer alan çözücüsünde (20 mL enjeksiyonluk su) çözüldükten sonra bekletilmeden küçük bir torba veya aynı eksenli büret kullanılarak müstahzar ile geçimli (Bkz. Tablo)100 mL infüzyon sıvısına eklenmelidir.

TABLO

CROXİLEX 1.2g IV Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon	(2 - 8°C'de) Stabilite süreleri	(25°C oda sıcaklığında) Stabilite süreleri
%0.9 Sodyum klorür	3 saat	1 saat
Sodyum laktat (M/6)	4 saat	4 saat
Laktatlı Ringer Solüsyonu	2 saat	1 saat
%0.3 Potasyum klorür ve %0.9 Sodyum klorür infüzyon çözüldür	4 saat	3 saat

7. RUHSAT SAHİBİ

İ.E. Ulagay İlaç Sanayii TÜRK A.Ş.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4

Maslak Office Building Kat: 7-8

34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul

Tel.: (212) 467 11 11

Faks: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

242/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2012

Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ