

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAVUNAT BID 400mg/57 mg forte oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her 5 ml’de:

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

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum sakkarin.....35,714 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Sulandırıldığında sarımsı beyaz renkte bir süspansiyon oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon, 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): örneğin tekrarlayan tonsillit, sinüzit, otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: örneğin kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar pnömoni ve bronkopnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: örneğin sistit, üretrit, piyelonefrit.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: örneğin selülit, hayvan ısırılmaları.
- Dental enfeksiyonlar: örneğin yayılan selülit ile birlikte şiddetli dental abseler.

KLAVUNAT’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 KLAVUNAT'a duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte, neden olduğu karma enfeksiyonlar KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotığın ilave edilmesini gerektirmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Tavsiye edilen genel günlük doz:

- Hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonlarda (tekrarlayan tonsilit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları) 25/3.6 mg/kg/gün 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 kullanılır.

2 yaş üzeri çocuklar:

25 / 3,6 mg/kg/gün	2 - 6 yaş (13 - 21 kg)	Günde 2 kez, 2,5 ml KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon.
	7 - 12 yaş (22 - 40 kg)	Günde 2 kez, 5,0 ml KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon.
45 / 6,4 mg/kg/gün	2 - 6 yaş (13 - 21 kg)	Günde 2 kez, 5,0 ml KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon.
	7-12 yaş (22 - 40 kg)	Günde 2 kez, 10,0 ml KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon.

2 aydan 2 yaşına kadar olan çocuklar:

2 yaşından küçük çocuklarda doz vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

Vücut ağırlığı (kg)	Hafif / Orta şiddette enfeksiyonda 12 saatte bir uygulanacak doz (ml olarak)	Şiddetli enfeksiyonda 12 saatte bir uygulanacak doz (ml olarak)
2	0.3	0.6
3	0.5	0.8
4	0.6	1.1
5	0.8	1.4
6	0.9	1.7
7	1.1	2.0
8	1.3	2.3
9	1.4	2.5

10	1.6	2.8
11	1.7	3.1
12	1.9	3.4
13	2.0	3.7
14	2.2	3.9
15	2.3	4.2

İki aylıktan küçük çocuklarda KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon kullanımı ile ilgili doz önerisinde bulunmak için yeterli deneyim yoktur.

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 için yemek başlangıcında alınmalıdır. KLAVUNAT'ın absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında optimum seviyededir.

Süspansiyonun Hazırlanması:

Sulandırılmış Süspansiyonun Son Hacmi	Dolum Ağırlığı	Sulandırmak İçin İlave Edilecek Su Hacmi
70 ml	12,00 g	64 ml
100 ml	17,14 g	88 ml

KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyonu hazırlamak için önce gerekli su miktarının yaklaşık 2/3'ü koyularak, şişe iyice çalkalanmalıdır. İlk sulandırılıştta tam bir dağılıma sağlamak için 5 dakika dinlendirilmelidir. Daha sonra kalan su miktarı şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurulup yeniden çalkalanmalıdır.

Hekimin her uygulama için önerdiği miktarda ilaç, şişe ile birlikte bulunan 5ml'lik ölçekli kaşık 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/Karaciğer yetmezliği:

Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dak üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dak altında olan çocuklarda KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde KLAVUNAT-BID 400/57 Oral Süspansiyon kullanımını tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. 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.

Geriatrik 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.

KLAVUNAT penisilinler ve sefalosporinler gibi beta-laktamlara karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde KLAVUNAT'a bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KLAVUNAT 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 nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.3). Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse KLAVUNAT tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif bir tedavi başlanmalıdır. Ciddi anafilaktoid reaksiyonlar adrenalini ile acil tedavi gerektirir. Oksijen, i.v. steroidler ve entübasyon dahil solunum yolu kontrolü de gerekli olabilir.

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

KLAVUNAT'ın bu prezantasyonu, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli, olası patojenlerin yüksek riski söz konusu ise kullanıma uygun değildir. Bu prezantasyon penisiline dirençli S. pneumoniae tedavisinde kullanılmamalıdır.

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

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

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 KLAVUNAT'ın bırakılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale gelir.

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 olgularda 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 uzanabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu sebeple, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözleendiğinde, KLAVUNAT tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Genel olarak amoksisilin-klavulanat iyi tolere edilir ve antibiyotiklerin penisilin grubu için karakteristik düşük toksisiteye sahiptir. Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyon dahil, organ sistem fonksiyonlarında periyodik değerlendirme tavsiye edilir.

KLAVUNAT 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 antikoagülasyon dozunda ayarlama yapılması gerekebilir.

Seyrek olarak bildirilmiş kolestatik sarılık şiddetli olmakla birlikte genellikle geri dönüşümlüdür. Tedavinin kesilmesinden sonra 6 haftaya kadar bulgu ve belirtiler kaybolabilir.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda dozaj, bozukluk 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 (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.

KLAVUNAT BID 400/57 oral 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 her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin KLAVUNAT ile birlikte kullanımı amoksisilin 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 KLAVUNAT'ın birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler

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

Oral antikoagülanlar

Literatürde, asenokumarol veya warfarin kullanan ve amoksisilin tedavisi verilen bazı hastaların INR değerinde seyrek olarak yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, KLAVUNAT kullanımı veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

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

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin artı klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri doğru şekilde temsil etmeyebilir. 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 KLAVUNAT, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, KLAVUNAT'ın gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, KLAVUNAT'ın 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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KLAVUNAT'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabileceği ile ilgili bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın görülenlerden seyrek görülenlere kadar, istenmeyen etkilerin görülme sıklığını saptamak için geniş çaplı klinik çalışmaların verileri kullanılmıştır. Diğer istenmeyen etkilere (1/10.000'den az görülenler) ait sıklıklar pazarlama sonrası verilere göre saptanmıştır ve gerçek bir sıklıktan çok raporlama oranına dayanmaktadır.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın > 1/10

Yaygın $\geq 1/100$ ila < 1/10

Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ 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 hastalıkları

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

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar. Konvülsiyonlar renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek doz alanlarda görülebilir.
Aseptik menenjit.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Eğer gastrointestinal reaksiyonlar görülür ise, KLAVUNAT yemekle birlikte alınarak bunlar azaltılabilir.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü.

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil).

Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması.

Çocuklarda çok seyrek olarak yüzeysel diş rengi değişikliği bildirilmiştir.

Genellikle fırçalama ile giderildiğinden, iyi bir ağız hijyeni ile diş rengi değişimi engellenebilir.

Hepato-bilier hastalıklar

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 fark edilmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşümlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve son derece seyrek olmakla birlikte bu duruma bağlı ölüm bildirilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da hepatik etki potansiyeline sahip ilaçları aynı anda alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

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) Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS).

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir. Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4.).

KLAVUNAT dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Zehir kontrol merkezinde yapılan 51 pediatrik hastanın katıldığı prospektif bir çalışma amoksisilin 250 mg/kg'dan daha düşük aşırı dozlarının anlamlı klinik belirtilerle ilişkili olmadığını ve midenin yıkanmasını gerektirmediğini göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

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 peptidoglikanın 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 ölüm izler.

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

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

Direnç mekanizmaları

Amoksisilin/klavulanik aside 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 geçirimsizliği veya geri akış pompa mekanizmaları özellikle Gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Farmakodinamik etkiler:

Organizmalar, amoksisilin/klavulanata karşı in vitro duyarlılıklarına göre aşağıda kategorize edilmektedir.

Klinik çalışmalarda amoksisilin-klavulanatın klinik etkililiği kanıtlanmışsa, bu durum bir yıldız işareti (*) ile gösterilmektedir.

Beta-laktamaz üretmeyen organizmalar (†) işareti ile tanımlanmıştır. Bir izolatın amoksisiline karşı duyarlı olması durumunda, amoksisilin/klavulanata karşı da duyarlı olduğu düşünülmektedir.

Genellikle duyarlı türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)*

*Streptococcus agalactiae**†

*Streptococcus pyogenes**† ve diğer beta hemolitik streptokoklar*†

Streptococcus viridans grubu

Staphylococcus saprophyticus (metisiline duyarlı)

Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Bordetella pertussis

*Haemophilus influenzae*¹

Haemophilus parainfluenzae

Helicobacter pylori

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholera

Diğer

Borrelia burgdorferi

Leptospira icterohaemorrhagiae

Treponema pallidum

Anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Clostridium türleri

Peptococcus niger

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros

Peptostreptococcus türleri

Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Bacteroides fragilis

Bacteroides türleri

Capnocytophaga türleri

Eikenella corrodens

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium türleri

Porphyromonas türleri

Prevotella türleri

Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

Klebsiella türleri

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Proteus türleri

Salmonella türleri

Shigella türleri

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Corynebacterium türleri

Enterococcus faecium^A

*Streptococcus pneumoniae**^{†,2}

Viridans grup streptococcus[†]

Doğası gereği dirençli organizmalar

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter türleri

Citrobacter freundii

Enterobacter türleri

Hafnia alvei

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia türleri

Pseudomonas türleri

Serratia türleri

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia enterocolitica

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia türleri

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma türleri

^A Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık

^B Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir.

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikleri:

Genel özellikler:

Emilim:

KLAVUNAT'ın 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.

KLAVUNAT'ın iki bileşeninin farmakokinetikleri birbirine benzer. Oral uygulamadan 1 saat sonra serum doruk seviyelerine ulaşırlar.

KLAVUNAT'ın dozu ikiye katlandığında ulaşılan serum seviyeleri de iki katına çıkar. Klavunat ve amoksisilin serum proteinlerine bağlanma oranları düşüktür. Her ikisi de %70 oranında serumda serbest halde bulunur.

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

Ortalama (\pm SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etkin madde(ler)	Doz	Cmaks	Tmaks*	EAA(0-24sa)	T 1/2
	(mg)	(mcg/ml)	(sa)	(mcg.sa/ml)	(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 asitin tek başlarına oral yolla verilmesi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerlik göstermektedir.

Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitinin %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde 0,3-0,4 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 penisiloid 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:

Amoksisilin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir, buna karşılık klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır.

Amoksisilin/klavulanik asitin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 l/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir KLAVUNAT tabletinin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilinin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin idrarla atılım miktarının %50-85 ve klavulanik asitin %27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

Eş zamanlı probenesid kullanılması, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asitin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki azalma, 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 (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan 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 çocuklarda aynıdır. Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevinin izlenmesi yararlı olabilir.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan amoksisilin/klavulanik asit uygulanmasından sonra cinsiyetin amoksisilin ya da klavulanik asitin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi veriler, farmakoloji, genotoksisite ve üreme toksisitesi güvenliliğine yönelik çalışmalar temelinde insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Köpeklerde amoksisilin/klavulanik asitle yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, gastrik tahriş, kusma ve dilde renk bozukluğu görülmüştür.

KLAVUNAT ya da bileşenleriyle karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metil selüloz

Syloid AL-1 (silikon dioksit)
Ksantan gum
Sodyum sakkarin
Aerosil 200
Ahududu aroması

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Sulandırıldığında 70 ml ve 100 ml süspansiyon elde edilen kuru toz halinde kahverengi cam şişelerde bulunmaktadır. Beraberinde 5 ml'lik ölçekli kaşık bulunur.

Sulandırıldığında sarımsı 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.

KLAVUNAT süspansiyonun hazırlanması:

1. Şişe üzerindeki işaretli çizginin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve 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. Daha sonra şişe üzerinde işaretli çizgiye gelecek kadar (kalan 1/3) su ekleyerek şişeyi yeniden çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).
4. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı, şişe ile birlikte bulunan 5 ml'lik ölçekli kaşık kullanarak hastaya veriniz.



7. RUHSAT SAHİBİ

Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş.
Acıbadem Köftüncü Sokak No: 1
34718 Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

206/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

13.09.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ