

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CROXİLEX®-BID 200/28 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml'de:

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat olarak).....200 mg

Klavulanik asit (Potasyum klavulanat olarak).....28,5 mg

Yardımcı maddeler:

Her 5 ml'de:

Şeker (sukroz).....99,7 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Sulandırılmadan önceki kuru toz; hemen hemen beyaz veya kremimsi beyaz renkli, topaksız, akıcı muz ve ahududu aromalı ince granüle toz.

Sulandırıldığında hemen hemen beyaz krem renkte bir süspansiyon oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

CROXİLEX, 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 ve bronkopnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları örneğin sistit, uretrit, piyelonefrit.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: örneğin selülit, hayvan ısırıkları.
- Dental enfeksiyonlar: örneğin yayılan selülit ile birlikte şiddetli dental abseler.

CROXİLEX'e 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 CROXİLEX'e duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte, neden olduğu karma enfeksiyonlar Croxilex-BID 200/28 Oral

Süspansiyon ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotigin 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 çocukları

25 / 3,6 mg/kg/gün	2-6 yaş (13-21 kg)	Günde 2 kez, 5,0 mL Croxilex-BID 200/28 mg oral süspansiyon.
	7-12 yaş (22-40 kg)	Günde 2 kez; 10,0 mL Croxilex-BID 200/28 mg oral süspansiyon.
45/6,4 mg/kg/gün	2 - 6 yaş (13-21 kg)	Günde 2 kez, 10,0 mL Croxilex-BID 200/28 mg oral süspansiyon.

2 aydan 2 yaşına kadar olan çocuklar:

2 yaşından küçük çocuklarda doz vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

Vücut ağırlığı	Hafif/Orta şiddette enfeksiyonda 12 saatte bir uygulanacak doz (mL olarak)	Şiddetli enfeksiyonda 12 saatte bir uygulanacak doz (mL olarak)
2	0,6	1,2
3	1,0	1,6
4	1,2	2,2
5	1,6	2,8
6	1,8	3,4
7	2,2	4,0
8	2,6	4,6
9	2,8	5,0
10	3,2	5,6
11	3,4	6,2
12	3,8	6,8
13	4,0	7,4
14	4,4	7,8
15	4,6	8,4

İki aylıktan küçük çocuklarda CROXİLEX-BID 200/28 mg 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. CROXİLEX'in absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında optimum seviyededir. Tedaviye parenteral olarak başlanıp oral olarak devam edilebilir.

Süspansiyonun Hazırlanması:

Sulandırılmış Süspansiyonun Son Hacmi	Dolum Ağırlığı	Sulandırmak İçin İlave Edilecek Su Hacmi
70 mL	8 g	64 mL
100 mL	11,4 g	91 mL

CROXİLEX-BID 200/28 mg oral süspansiyonu hazırlamak için önce gerekli su miktarının yaklaşık 2/3'ü koyularak, şişe iyice çalkalanmalıdır. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendirilmelidir. Daha sonra kalan su miktarı etiket üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurulup yeniden çalkalanmalıdır.

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.

Buzluğa koyulmamalıdır.

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 Croxilex-BID 200/28 mg oral süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde Croxilex-BID 200/28 Oral Süspansiyon kullanımı 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'den 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.

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

Geçmişinde CROXİLEX’e bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CROXİLEX ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen 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, CROXİLEX tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif bir tedavi başlatılmalıdır. Ciddi anafilaktoid reaksiyonlar adrenaline 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.

CROXİLEX’in 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 CROXİLEX tedavisinden kaçınılmalıdır.

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

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

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağı 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 bağı kolit gözleendiğinde, CROXİLEX 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.

CROXİLEX 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.

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

Seyrek olarak bildirilmiş kolestatik sarılık şiddetli olmakta 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).

CROXİLEX sukroz içerdiğinden nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renal tübüler sekresyonunu azaltır, Probenesidin CROXİLEX 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 CROXİLEX'in birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi CROXİLEX, barsak 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, CROXİLEX kullanımı veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle izlenmelidir.

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.

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 CROXİLEX, barsak 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, CROXİLEX'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/

doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, CROXİLEX'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

CROXİLEX'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asilin 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. 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 CROXİLEX teratojenik etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CROXİLEX'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabileceği ile ilgili 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 $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 1000 ila $< 1/100$

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

Çok seyrek $< 1/10.000$

Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi 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, CROXİLEX yemek başlangıcında 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 farkedilmeyebilir. 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 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.)

CROXİLEX dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Zehir kontrol merkezinde yapılan 51 pediatrik hastanın katıldığı prospektif bir çalışma amoksisilinin 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: J01C R02

Etki mekanizması:

Amoksisilin, geniş spektrumlu yarı-sentetik, Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel aktiviteye sahip bir antibiyotiktir. Ancak, amoksisilin beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına kullanıldığında etki spektrumu beta-laktamaz üreten organizmaları kapsamaz.

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktam olup, penisilin ve sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş yelpazedeki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etme yeteneğine sahiptir. Özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkililiği daha düşüktür. Klavulanik

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

Bir çok antibiyotiğe direncin nedeni olan bakteriyel enzimler, antibiyotiği, patojen üzerinde herhangi bir etki göstermeden harap ederler, Amoksisilin/Klavulanik asit içindeki klavulanat, beta-laktam enzimlerini bloke ederek savunma mekanizması oluşturur; bu da vücutta hali hazırda elde edilmiş olan konsantrasyonlarda, organizmalarla amoksisilin hızlı bakterisid etkisine duyarlı olmasını mümkün kılar.

Klavulanatın kendisi düşük bir antibakteriyel etkiye sahiptir. Bununla birlikte Amoksisilin/Klavulanik asitte olduğu gibi amoksisilin ile birlikte kullanıldığında genel kullanımda ve hastanede geniş kullanım bulan, geniş spektrumlu bir antibiyotik oluşturur.

Farmakodinamik etkiler:

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

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

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

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:

Amoksisilin/Klavulanik asit 'in her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiyel olurlar. İki bileşik de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur.

Amoksisilin/Klavulanik asit 'in iki bileşenin farmakokinetikleri birbirine benzer. Oral uygulamadan 1 saat sonra serum doruk seviyelerine ulaşırlar.

Amoksisilin/Klavulanik asit 'in dozu ikiye katlandığında ulaşılan serum seviyeleri de iki katına çıkar, Klavulanat 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 amoksisilin/klavulanik asit 875/125 mg tabletin günde iki kere uygulanması sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Ortalama (\pm SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan madde(ler)	etkin Doz (mg)	C _{maks} (μ g/mL)	T _{maks} * (sa)	EAA _(0-24sa) (μ g.sa/mL)	T _{1/2} (sa)
Amoksisilin					
AMK/KA	875	11,64	1,50	53,52	1,19

875mg/125mg		±2,78	(1,0-2,5)	±12,31	±0,21
Klavulanik asit					
AMK/KA	125	2,18	1,25	10,16	0,96
875mg/125mg		±0,99	(1,0-2,0)	±3,04	±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. Amoksisilinin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, bileşenlerden herhangi biri için ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir. Anne sütünde 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 penisilolik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda geniş oranda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1*H*-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:

Amoksisilinin 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 CROXİLEX 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.

Eşzamanlı 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, 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 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 güvenlilik 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.

CROXİLEX ya da bileşenleriyle karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Şeker (Sukroz)
Ksantan zankı
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
Silikon dioksit (Syloid)
Sodyum sakkarin
Süksinit asit
Muz aroması
Ahududu aroması

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliđi 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. Buzluğa koyulmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Sulandırıldığında 70 mL ve 100 mL süspansiyon elde edilen kuru toz halinde kahverengi cam şişelerde bulunmaktadır. Beraberinde 5 mL'lik bir adet ölçü kaşığı bulunur.

Sulandırıldığında hemen hemen 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.

CROXİLEX süspansiyonun hazırlanması:

1. Şişe üzerinde 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 sulandırılışta 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 ölçü kaşığını kullanarak hastaya veriniz:





- 1,25 mL, 2,5 mL ve 5 mL'lik miktarları ölçü kaşığı üzerinde yer alan çizgiler yardımı ile belirleyiniz.

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
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

198/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.01.2002
Ruhsat yenileme tarihi: 28.03.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ