

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LARGOPEN 1 g enjektabl flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon; 1 g amoksisiline eşdeğer 1060 mg amoksisilin sodyum içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir ampul (çözücü) 4 mL enjeksiyonluk su içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1.' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Beyaz veya hemen hemen beyaz toz ile berrak ve renksiz çözücü

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LARGOPEN, amoksisiline duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonlarda kullanılır:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (şiddetli sistemik belirtiler ve semptomlar eşliğinde kulak arkasında bulunan mastoid kemikteki, mastoidit, peritonsiller enfeksiyonlar, epiglotit ve sinüzit)
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi
- Toplumdan edinilmiş pnömoni
- Akut sistit
- Akut piyelonefrit
- Yayılan iltihap ile ciddi diş absesi
- Prostetik eklem enfeksiyonları
- Lyme hastalığı
- Bakteriyel menenjit
- Yukarıda listelenen enfeksiyonların herhangi biriyle ilişkili veya ilişkili olduğu düşünülen bakteriyemi

Amoksisilin ayrıca endokarditin tedavisi ve profilaksisi için endikedir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusunda resmi kılavuz dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji

Her bir enfeksiyonun tedavisi için seçilen amoksisilin dozu için aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve antibakteriyel ajanlara olan muhtemel duyarlılıkları (Bkz. Bölüm 4.4)
- Enfeksiyonun şiddeti ve bölgesi
- Hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu; Aşağıda gösterildiği gibi

Tedavi süresi, enfeksiyon tipi ve hastanın cevabı ile belirlenmeli ve genellikle mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Bazı enfeksiyonlar uzun süreli tedavi gerektirir (Bkz. Bölüm 4.4).

Yetişkinler ve çocuklar ≥ 40 kg

Endikasyon *	Doz *
Üst solunum yolu enfeksiyonları: (şiddetli sistemik belirtiler ve semptomlar eşliğinde mastoidit, peritonsiller enfeksiyonlar, epiglotit ve sinüzit gibi)	Her 8 saatte bir 750 mg ila 2 g veya her 12 saatte bir 2 g, maksimum 12 g/gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	
Toplumdan edinilmiş pnömoni	
Akut sistit	
Akut piyelonefrit	
Yayılan iltihap ile ciddi diş absesi	
Prostetik eklem enfeksiyonları	Her 8 saatte 750 mg ila 2 g, veya 12 saatte 2 g, maksimum 12 g/gün
Endokardit profilaksisi	2 g tek doz, işlemden 30 ila 60 dakika önce.
Endokardit tedavisi	Her 4 ila 6 saat arasında 1 g ila 2 g, maksimum 12 g/gün
Bakteriyel menenjit	Her 4 ila 6 saat arasında 1 g ila 2 g, maksimum 12 g/gün
Lyme hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4)	Geç evre (sistemik tutulum): 8 saatte bir 2 g
Bölüm 4.1’de listelenen enfeksiyonların herhangi biriyle ilişkili veya ilişkili olduğu düşünülen bakteriyemi	Her 4,6 veya 8 saat arasında 1 g ila 2 g, maksimum 12 g/gün
*Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzları dikkate alınmalıdır.	

Intramusküler

Maksimum günlük doz: 4 g/gün

Maksimum tek doz: 1 g

Cocuklar <40 kg

3 aylıktan büyük bebekler ve 40 kg altı çocuklar için Endikasyon *	Doz *
Üst solunum yolu enfeksiyonları (mastoidit, peritonsiller enfeksiyonlar, epiglotis ve sinüzit gibi şiddetli sistemik belirtiler ve semptomlar eşliğinde)	25 mg/kg'a kadar 2 ila 4'e eşit olarak bölünmüş dozlar halinde veya 50 mg/kg'a kadar infüzyon halinde, günlük doz 20 ila 200 mg/kg'dır.
Toplumdan edinilmiş pnömoni	
Akut sistit	
Akut piyelonefrit	
Yayılan iltihap ile ciddi diş absesi	
Endokardit profilaksisi	50 mg/kg tek doz, işlemden 30 ila 60 dakika önce.
Endokardit tedavisi	25 mg/kg'a kadar 3 ila 4'e eşit olarak bölünmüş dozlar halinde veya 50 mg/kg'a kadar infüzyon halinde, günlük doz 200 mg/kg'dır.
Bakteriyel menenjit	25 mg/kg'a kadar 3 ila 4'e eşit olarak bölünmüş dozlar halinde veya 50 mg/kg'a kadar infüzyon halinde günlük doz 100 ila 200 mg/kg'dır.
Lyme hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4)	Erken evre: 10 gün boyunca üçe bölünmüş dozlarda 25 ila 50 mg/kg/gün (10 ila 21 gün aralığında) Geç dönem (sistemik tutulum): Üçe bölünmüş dozlarda 50 mg/kg/gün

Bölüm 4.1’de listelenen enfeksiyonların herhangi biriyle ilişkili veya ilişkili olduğu düşünülen bakteriyemi	25 mg/kg’a kadar 3 eşit bölünmüş doz halinde veya 50 mg/kg’a kadar infüzyon halinde günlük doz 50 ila 150 mg/kg’dır.
*Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir.	

Yenidoğanlarda ≥ 4 kg ve 3 aya kadar olan bebekler

Endikasyon *	Doz *
Yaygın enfeksiyonlar	20 ila 150 mg/kg/gün’lük normal günlük doz, 25 mg/kg’a kadar 3 eşit bölünmüş doz halinde veya 50 mg/kg’a kadar olan infüzyon halinde verilir.
Endokardit tedavisi	150 mg/kg/gün’lük doz 25 mg/kg’a kadar 3 eşit bölünmüş doz halinde veya 50 mg/kg’a kadar infüzyon halinde verilir.
Bakteriyel menenjit	150 mg/kg/gün üçe bölünmüş dozlarda verilir.
Lyme hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4)	Erken evre: 25 ila 50 mg/kg/gün, 10 gün boyunca üçe bölünmüş dozlarda (10 ila 21 gün aralığında) Geç dönem (sistemik tutulum): 50 mg/kg/gün, üçe bölünmüş dozlarda
Bölüm 4.1’de listelenen enfeksiyonların herhangi biriyle ilişkili veya ilişkili olduğu düşünülen bakteriyemi	50 ila 150 mg/kg/gün’lük normal günlük doz, 25 mg/kg’a kadar 3 eşit bölünmüş doz halinde veya 50 mg/kg’a kadar olan infüzyon halinde verilir.
*Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir.	

Prematüre yenidoğanlar <4 kg

Endikasyon *	Doz *
Yaygın enfeksiyonlar	20 ila 100 mg/kg/gün’lük normal günlük doz, 25 mg/kg’a kadar 2 eşit bölünmüş doz halinde veya 50 mg/kg’a kadar olan infüzyon halinde verilir.
Endokardit tedavisi	100 mg/kg/gün, ikiye eşit bölünmüş dozlarda verilir.

Bakteriyel menenjit	100 mg/kg/gün, ikiye eşit bölünmüş dozlarda verilir.
Lyme hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4)	Erken evre: 10 gün boyunca iki bölünmüş dozda 25 ila 50 mg/kg/gün (10 ila 21 gün aralığında) Geç dönem (sistemik tutulum): İki bölünmüş dozda 50 mg/kg/gün
Bölüm 4.1’de listelenen enfeksiyonların herhangi biriyle ilişkili veya ilişkili olduğu düşünülen bakteriyemi	50 ila 100 mg/kg/gün’lük normal günlük doz, 25 mg/kg’a kadar 2 eşit bölünmüş doz halinde veya 50 mg/kg’a kadar olan infüzyon halinde verilir.
*Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir.	

İntramusküler:

Maksimum günlük doz: 120 mg/kg/gün 2 ila 6 eşit parçaya bölünmüş dozlar halinde uygulanır.

Yaşlılar

Yetişkinlerde kullanılan doz geçerlidir. Ayrıca doz ayarlanması gerekmez.

Böbrek yetmezliği

	Yetişkinler ve çocuklar ≥ 40 kg		Çocuklar <40 kg	
GFR (ml/dk)	İntravenöz	İntramusküler	İntravenöz	İntramusküler
>30	Doz ayarlaması gerekmez	Doz ayarlaması gerekmez	Doz ayarlaması gerekmez	Doz ayarlaması gerekmez
10-30	Derhal 1 g sonrasında günde iki kez 500 mg ila 1 g	12 saatte bir 500 mg	Günde iki kez 25 mg/kg	12 saatte bir 15 mg/kg
<10	Derhal 1 g sonrasında 500 mg/gün	500 mg/gün tek doz	25 mg/kg/gün tek doz	15 mg/kg/gün tek doz

Hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hastalarda Amoksisilin, hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

	Hemodiyaliz		Periton Diyalizi	
	İntravenöz	İntramusküler	İntravenöz	İntramusküler
Yetişkinler ve çocuklar ≥ 40 kg	Diyaliz sonunda 1 g, sonra her 24 saatte 500 mg	Diyaliz sırasında 500 mg, sonunda 500 mg, daha sonra her 24 saatte 500 mg	Derhal 1 g, daha sonra 500 mg/gün	500 mg/gün tek doz

Çocuklar < 40 kg	Derhal 25 mg/kg ve diyaliz sonunda 12,5 mg/kg, sonra 25 mg/kg/gün	Diyaliz süresince ve sonunda 15 mg/kg, sonra her 24 saatte 15 mg/kg	25 mg/kg/gün tek doz	15 mg/kg/gün tek doz
--------------------------------	---	---	----------------------	----------------------

Uygulama şekli:

Tavsiye edilen standart uygulama yolu, intravenöz enjeksiyon veya intravenöz infüzyon ile uygulamadır. İntramusküler uygulama, intravenöz uygulamanın mümkün olmadığı ya da daha az uygun olduğu hastalar için tercih edilmelidir.

İntravenöz

Amoksisilin 3 ila 4 dakikalık bir süre boyunca doğrudan damar içine yavaş intravenöz enjeksiyon ile veya bir damlatma borusu veya infüzyon yoluyla 20 ila 30 dakika boyunca uygulanabilir.

İntramusküler

Yetişkinler ve 40 kg ve 40 kg'dan ağır çocuklar için maksimum tek doz 1 g'dır.

40 kg'ın altındaki çocuklarda bir defada 60 mg/kg'dan fazla enjekte edilmemelidir.

LARGOPEN çözücüsü ile iyice çözüldükten sonra infüzyon sıvısına katılır. %0,9 Sodyum Klorür, %5 Dekstroz, Laktatlı Ringer gibi infüzyon çözeltileri ile geçimlidir.

LARGOPEN, sulandırıldıktan sonra hemen uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Renal yetmezlik durumunda antibiyotik atılımı gecikecektir. Dozlar duruma göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Orta şiddetteki solunum yolu ve ürogenital sistem enfeksiyonlarında, 10 yaşına kadar çocuklarda günde 50-100 mg/kg amoksisilin bölünmüş dozlarda uygulanabilir.

Dental müdahalenin hastanede yapılmasını gerektiren özel endokardit riskli hastalar için genel anesteziden hemen önce 10 yaşın altındaki çocuklar için amoksisilin dozu yetişkin dozunun yarısıdır ve gentamisin dozu 2 mg/kg'dır. 5 yaşın altındaki çocuklar için amoksisilin dozu yetişkin dozunun dörtte biridir ve gentamisin dozu 2 mg/kg'dır.

Genel anestezi ile genitoüriner cerrahi girişimlerinde, obstetrik ve jinekolojik veya gastrointestinal müdahale yapılacak olan protezli hastalar için anesteziden hemen önce, 10 yaşın altındaki çocuklar için amoksisilin dozu yetişkin dozunun yarısı ve gentamisin dozu 2 mg/kg'dır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastaların daha genç hastalara göre amoksisiline farklı yanıt verip vermediğini tayin etmek üzere amoksisilin ile yapılan klinik çalışmaların bir analizi gerçekleştirilmiştir. Amoksisilin kapsül ile tedavi edilen 1811 deneğin %85'i <60 yaş, %15'i >61 yaş ve %7'si >71 yaşındadır. Bu analiz ve rapor edilen diğer klinik deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasında ilaca yanıt açısından fark ortaya koymamıştır ancak yine de bazı yaşlı bireylerin daha fazla hassasiyeti olduğu gerçeği dışlanamaz.

Bu ilacın büyük oranda böbrekler tarafından atıldığı bilinmektedir ve renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda bu ilaca karşı gelişen toksik reaksiyon riski daha yüksek olabilir. Yaşlı hastalarda renal fonksiyon bozukluğu bulunması daha muhtemel olduğundan doz seçimi dikkatle yapılmalıdır. Renal fonksiyonun izlenmesi yararlı olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Penisiline aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Sefalosporinler gibi diğer beta-laktam antibiyotikler ile çapraz-duyarlılık ihtimaline karşı dikkatli olunmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Tedaviye başlamadan önce hastanın penisilinlere, sefalosporinlere ve diğer beta-laktam ajanlara karşı aşırı duyarlıklarının olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Penisilin tedavisi uygulanan hastalarda ciddi ve nadiren de ölümle sonuçlanabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların penisilin aşırı duyarlılık öyküsü olan kişilerde ve atopik kişilerde ortaya çıkması daha Olasıdır. Alerjik bir reaksiyon oluşursa, amoksisilin tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Duyarlı olmayan mikroorganizmalar

Amoksisilin, patojen daha önce belirlenmemişse ve duyarlı olduğu bilinmediği veya patojenin amoksisilin ile tedavi için uygun olacağı çok yüksek bir ihtimal olmadığı sürece, bazı enfeksiyon tiplerinin tedavisi için uygun değildir (bakınız Bölüm 5.1). Bu durum özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve kulak, burun ve boğazda ciddi enfeksiyonları olan hastaların tedavisi düşünüldüğünde uygulanır.

Konvülsiyonlar

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yüksek doz alanlarda veya yatkinlaştırıcı faktörlere sahip hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (örneğin, nöbet, tedavi edilen epilepsi veya meninjiyal hastalıkların öyküsü) (bakınız Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, yetmezliğin derecesine bağlı olarak doz ayarlaması yapılmalıdır (bakınız Bölüm 4.2).

Deri reaksiyonları

Püstül ile ilişkili ateşli genelleşmiş bir eritem tedavisinin başlangıcında ortaya çıkan akut genelleşmiş ekzantemöz püstülozun bir belirtisi olabilir (AEGP, bakınız Bölüm 4.8). Bu reaksiyon amoksisilin kesilmesini gerektirir. Ve herhangi bir sonraki uygulama kontrendikedir.

Enfeksiyöz mononükleoz şüphesi varsa, amoksisilin kullanılmasının ardından morbilliform döküntü oluşumu bu durumla ilişkilendirildiğinden amoksisilin kullanımından kaçınılmalıdır.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu, Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisinin ardından görülmüştür (bakınız Bölüm 4.8). Bu durum amoksisilin Lyme hastalığına neden olan bakteriler, *Borrelia burgdorferi* spiroketi, üzerindeki doğrudan bakterisidal aktivitesinden dolayı kaynaklanır. Hastalara, bunun Lyme hastalığının antibiyotik tedavisinin yaygın ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir sonucu olduğu konusunda güvence verilmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı büyümesi

Uzun süreli kullanım nadiren duyarlı olmayan organizmalarda aşırı büyümeye neden olabilir. Neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla birlikte antibiyotikle ilişkili kolit bildirilmiştir ve hafiften hayatı tehdit edici şiddete kadar Değişebilir (bakınız Bölüm 4.8). Bu nedenle bu teşhisi, herhangi bir antibiyotik uygulaması sırasında veya sonrasında ishal ile başvuran hastalarda Değerlendirmek önemlidir. Antibiyotikle ilişkili kolit ortaya çıkarsa, amoksisilin derhal kesilmeli, bir doktora danışılmalı ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır. Anti-peristaltik tıbbi ürünler bu durumda kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi:

Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer ve hematopoetik fonksiyonların dahil olduğu organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye Edilmektedir. Yüksek karaciğer enzimleri ve kan sayımında değişiklikler bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.8).

Antikoagülanlar

Amoksisilin alan hastalarda nadiren protrombin süresinin uzaması bildirilmiştir. Antikoagülanlar eşzamanlı olarak reçete edildiğinde uygun izleme yapılmalıdır. İstenen antikoagülasyon seviyesini korumak için oral antikoagülan dozunda ayarlamalar gerekli olabilir (bakınız Bölüm 4.5 ve 4.8).

Kristalüri

İdrar çıkışı azalan hastalarda, özellikle parenteral tedavi ile nadiren kristalüri gözlenmiştir. Yüksek dozlarda amoksisilin uygulanması sırasında amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için yeterli sıvı alımını ve idrar çıkışını sürdürmek önerilir. Mesane kateterleri olan hastalarda düzenli açıklık kontrolü yapılmalıdır (bakınız Bölüm 4.8 ve 4.9).

Laboratuvar testi etkileşimleri

Amoksisilin yüksek serum ve idrar seviyelerinin bazı laboratuvar testlerini etkilemesi muhtemeldir. Amoksisilin yüksek idrar konsantrasyonu nedeniyle, kimyasal yöntemlerle yanlış pozitif okumalar yaygındır.

Amoksisilin tedavisi sırasında idrarda glikoz varlığı test edilirken, enzimatik glukoz oksidaz yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

Hamile kadınlarda amoksisilin varlığı östriol tahlil sonuçlarını bozabilir.

Yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Bu tıbbi ürün sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Lidokain sadece kas içi yoldan amoksisilin uygulandığında kullanılabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid amoksisilin renal tübül sekresyonunu azaltmaktadır. Amoksisilin ve probenesidin eşzamanlı kullanımı amoksisilin kan düzeylerinde yükselme ve uzama ile sonuçlanabilmektedir.

Kloramfenikol, makrolidler, sülfonamidler ve tetrasiklinler penisilinin bakterisidal etkileri ile etkileşebilmektedir. Bu durum *in vitro* olarak gösterilmiştir fakat bu etkileşiminin klinik olarak anlamlılığı tam olarak ortaya konmamıştır.

Diğer antibiyotikler ile ortak şekilde LARGOPEN sindirim sistemi florasını etkileyebilmektedir ve bu da östrojen rezorpsiyonunda azalmaya ve kombine oral östrojen/progesteron kontraseptiflerinin etkinliğinde azalmaya neden olabilmektedir. Bu durum göz önüne alınarak gerekli hastalar uyarılmalıdır.

Amoksisilin alan hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak antikoagülan reçetelenmesi durumunda hasta uygun şekilde izlenmelidir.

Kumarin ile kullanılması halinde amoksisilin kan düzeyi yükselir.

Amoksisilin, digoksin veya allopurinolle birlikte kullanıldığında bu ilaçların absorpsiyonlarını artırabilir. Allopurinolle birlikte alındığında ciltte kızarıklıkların oluşma insidansı artar.

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltarak toksisitenin artmasına neden olabilir.

Laboratuvar testleri ile etkileşimler: İdrarda yüksek ampisilin konsantrasyonları, CLINITEST® , Benedict's Çözeltisi veya Fehling Çözeltisi ile yapılan idrarda glukoz varlığı testlerinde yanlış pozitif reaksiyon ile sonuçlanabilmektedir. Bu etki amoksisilin ile birlikte de ortaya çıkabileceğinden enzimatik glukoz oksidaz reaksiyonlarına dayanan glukoz testlerinin (CLINISTIX® gibi) kullanılması önerilmektedir.

Ampisilinin hamile kadınlara uygulanmasını takiben toplam konjuge estriol, estriol-glukronid, konjuge estron ve estradiolün plazma konsantrasyonlarında geçici bir azalma kaydedilmiştir. Bu etki amoksisilin ile birlikte de ortaya çıkabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

LARGOPEN'in içerisinde yer alan amoksisilin, östrojen/progesteron içeren oral kontraseptiflerin etkisinde azalma meydana getirebileceğinden tedavi sırasında diğer etkili kontrol yöntemlerinin kullanılması da önerilebilir.

Gebelik dönemi:

LARGOPEN 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).

Amoksisilin, potansiyel faydaları tedaviyle ilişkili potansiyel risklerinden daha ağır bastığında hamilelikte kullanılabilir

Hamilelikte güvenliliği henüz saptanmamıştır. Bütün ilaçlarla olduğu gibi hekim tarafından zorunlu görülmedikçe hamilelerde kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi:

Amoksisilin anne sütüne çok az miktarlarda geçtiğinden süt veren annelerde kullanıldığında bu durum göz önüne alınmalıdır. Dolayısıyla, anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz mebranlarda mantar enfeksiyonları gelişebilir, bu durumda emzirme durdurulmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Emziren anneler tarafından amoksisilin kullanımı bebeklerin sensitizasyonuna neden olabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda fertilite üzerine olumsuz etki gözlenmemiştir (Bölüm 5.3.– Klinik öncesi güvenlilik verilerine bakınız).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine advers etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik denemeler ve pazarlama sonrası görülen gözlemlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Diğer penisilinlerde olduğu gibi istenmeyen reaksiyonlar alerjik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar daha çok, önceden alerji, astım, alerjik rinit veya ürtiker geçirmiş bireylerde görülür. Amoksisilin kullanımına bağlı olarak şu istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok seyrek: Mukokütanöz kandidiyaz

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Penisilinler ile tedavi sırasında hemolitik anemi dahil olmak üzere anemi, trombositopeni, trombositopenik purpura, eozinofili, lökopeni, nötropeni ve agranülositoz. Bu reaksiyonlar tedavinin kesilmesi ile genellikle geri dönüşlüdür ve reaksiyonların aşırı duyarlılık ile ilgili olduğuna inanılmaktadır.

Protrombin ve kanama zamanının uzaması.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Anafilaksi ve anjiyonörotik ödem dahil olmak üzere şiddetli alerjik reaksiyonlar, hipersensitivite vaskülit ve serum hastalığı-benzeri reaksiyonlar.

Bilinmiyor: Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (Bkz. Bölüm 4.4)

Aşırı duyarlılık reaksiyonları antihistaminikler ile ve eğer gerekli ise, sistemik kortikosteroidler ile kontrol altına alınabilir. Bu tip reaksiyonların görülmesi halinde (tedavi edilen durumun hayatı tehdit edici olması ve amoksisilin tedavisinin kaçınılmaz olması hali dışında) tedavinin kesilmesi gerekir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Konvülsiyonlar, renal bozukluğu olan veya yüksek doz ilaç kullanan hastalarda ortaya çıkabilir. Hiperkinezi ve sersemlik hali

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare ve bulantı

Yaygın olmayan: Kusma

Çok seyrek: Mukokütanöz kandidiyaz ve antibiyotik ilişkili kolit (hemorajik/psödomembranöz kolit dahil olmak üzere) Psödomembranöz kolit semptomları tedavi sırasında veya tedaviden sonra ortaya çıkabilir.

Hepato-bilier hastalıklar:

Çok seyrek: Karaciğer inflamasyonu ve kolestatik sarılık. AST (SGOT) ve/veya ALT (SGPT) düzeyinde orta dereceli bir yükselme kaydedilmiştir fakat bunun klinik önemi bilinmemektedir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Ürtiker ve kaşıntı

Çok seyrek: Eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, büllöz ve ekfoliyatif dermatit, akut jeneralize eksantematöz püstüloz (AGEP) (Bkz. Bölüm 4.4) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi deri reaksiyonları.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Kristalüri, interstisyel nefrit

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirti ve işaretleri

Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve ishal gibi) ve sıvı ve elektrolit dengelerinin bozulması belirgin olabilir. Bazı durumlarda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalüri gözlenmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yüksek doz alanlarda konvülsiyonlar görülebilir (bakınız Bölüm 4.4 ve 4.8).

Zehirlenme tedavisi

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

Amoksisilin, hemodiyaliz yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik Antibakteriyeller – Geniş Spektrumlu Penisilinler

ATC kodu: J01CA04

Etki mekanizması

Amoksisilin birçok gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı bakterisid etki gösteren, geniş spektrumlu ve yarı sentetik bir penisilin türevidir. Amoksisilin bakterisid etkisini, duyarlı mikroorganizmaların aktif bölünme safhasında hücre duvarının mukopeptid biyosentezini inhibe ederek gösterir.

Amoksisilin dirençli bakterilerin ürettiği beta-laktamazlar tarafından bozunmaya yatkındır ve bu nedenle tek başına amoksisilin aktivite spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

Farmakokinetik / Farmakodinamik ilişki

Minimum inhibitör konsantrasyonunun (T> MİK) üzerindeki zaman, amoksisilin etkinliği için ana belirleyici olarak kabul edilir.

Direnç Mekanizması

Amoksisilin direncinin ana mekanizmaları şunlardır:

- Bakteriyel beta-laktamaz inaktivasyonu.
- Hedef için antibakteriyel ajanın afinitesini azaltan PBP'lerin değiştirilmesi, bakterilerin geçirimsizliği veya akış basınç mekanizmaları, özellikle Gram–negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Sınır değerler

Amoksisilin için MİK sınır değerleri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) versiyon 5.0.

Organizma	MİK sınır değerler (mg/ml)	
	Duyarlılık ≤	Direnç >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> türleri	Not ²	Not ²
<i>Enterococcus</i> türleri ³	4	8
Streptococcus grupları A, B, C ve G	Not ⁴	Not ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not ⁵	Not ⁵
Viridans grubu streptococci	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Not ⁷	Not ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
<i>Clostridium Difficile</i> ⁸ hariç Gram pozitif anaeroblar	4	8
Gram negatif anaeroblar ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,1259	0,1259
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Türle ilgili olmayan sınır değerler ¹⁰	2	8

¹ Wild tipi Enterobacteriaceae, aminopenisilinlere duyarlı olarak sınıflandırılır. Bazı ülkeler, *E. coli* ve *P. mirabilis* wild tip izolatlarını ara ürün olarak sınıflandırmayı tercih eder. Bu durumda MIK sınır değeri $S \leq 0,5$ mg/L olarak kullanılır.

² Çoğu staphylococci, amoksisiline dirençli penisilinaz üreticisidir. Metisiline dirençli izolatlar; birkaç istisna dışında tüm beta-laktam ajanlarına dirençlidir.

³ Amoksisilin duyarlılığının ampisilinden kaynaklı olduğu düşünülebilir.

⁴ *Streptococcus* grup A, B, C ve G'nin penisiline duyarlılığı benzilpenisilinden kaynaklı olduğu anlaşılmaktadır.

⁵ Sınır değerler sadece menenjit dışı izolatlarla ilgilidir. Ampisilin için ara ürün olarak sınıflandırılan izolatlar için amoksisilin ile oral tedaviden kaçınmın. Duyarlılık ampisilin MIK'den kaynaklanmıştır.

⁶ Sınır değerler intravenöz uygulamaya dayanır. Beta-laktamaz pozitif izolatlar dirençli olarak rapor edilmelidir.

⁷ Beta laktamaz üreten bakteriler dirençli olarak rapor edilmelidir.

⁸ Amoksisilin duyarlılığının benzilpenisilinden kaynaklı olduğu düşünülebilir.

⁹ Sınır değerler, duyarlılığı azaltılmış yabancı tip izolatlardan arındırılmış epidemiyolojik değerlere dayanır.

¹⁰ Türle ilgili olmayan sınır değerleri günlük en az 0,5 g x 3 veya 4 doz (1,5 ila 2 g/gün) dozlarına dayanmaktadır.

Direnç prevalansı, coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir ve özellikle ciddi enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgi istenebilir. Gerektiğinde, yerel direnç prevalansında olduğu gibi, ajanın en azından bazı enfeksiyon türlerinde kullanımının sorgulanabilir olduğu hallerde uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Mikro-organizmaların Amoksisiline <i>in vitro</i> duyarlılığı
Genel Olarak Duyarlı Türler
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolitik streptococci (Grup A, B, C ve G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Edinilmiş dirençli türler problem olabilir

<u>Gram-negatif aeroblar:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Gram- pozitif aeroblar</u> Koagülaz negatif stafilokok <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans grubu streptococcus
<u>Gram-pozitif anaeroblar:</u> <i>Clostridium</i> türleri
<u>Gram-negatif anaeroblar:</u> <i>Fusobacterium</i> türleri
<u>Diğer:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Doğal olarak dirençli organizmalar [†]
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Gram-negatif aeroblar:</u> <i>Acinetobacter</i> türleri <i>Enterobacter</i> türleri <i>Klebsiella</i> türleri <i>Pseudomonas</i> türleri
<u>Gram-negatif anaeroblar:</u> <i>Bacteroides</i> türleri (birçok <i>Bacteroides fragilis</i> suşları dirençlidir).
<u>Diğerleri:</u> <i>Chlamydia</i> türleri <i>Mycoplasma</i> türleri <i>Legionella</i> türleri
[†] Kazanılan direnç mekanizmasının yokluğunda doğal ortalama duyarlılık. [£] Hemen hemen tüm <i>S. aureus</i> türleri penisilinaz üretimine bağlı olarak amoksisiline dirençlidir. Ek olarak, metisiline dirençli tüm suşlar amoksisiline dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Amoksisilinin, bolus intravenöz enjeksiyon olarak, sağlıklı gönüllülere verildiği çalışmalar için farmakokinetik sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

Ortalama Farmakokinetik Veriler				
<i>Bolus İntravenöz Enjeksiyon</i>				
Uygulanan doz	Pik Serum konsantrasyonu (mcg/ml)	T ½ (sa)	EAA (mcg.sa/ml)	İdrarla atılım (% , 0-6 sa)
500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma %18 civarındadır ve görünür dağılım hacmi 0,3-0,4 L/kg'dır.

İntravenöz uygulamayı takiben safra kesesi, abdominal doku, deri, yağ, kas dokuları, sinovyal ve peritoneal sıvılar, safra ve irin arasında amoksisilin bulunmuştur. Amoksisilin serebrospinal sıvı içine yeterince dağılmaz.

Yapılan hayvan çalışmalarında ilaç kaynaklı maddelerin dokular tarafından tutulduğuna dair anlamlı bir veri yoktur. Amoksisilin, çoğu penisilin gibi, anne sütünde de saptanabilir (Bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin, başlangıç dozunun %10 ila %25'ine eşdeğer miktarlarda inaktif penisiloid asit olarak idrarda kısmen atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilin için ana eliminasyon yolu böbrek yoluyladır.

Amoksisilin ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık bir saattir ve sağlıklı deneklerde ortalama toplam klirensi yaklaşık 25 l/sa'dır. 250 mg veya 500 mg tek doz Amoksisilin uygulandıktan sonra ilk 6 saat içerisinde yaklaşık %60-70'i idrarda değişmeden atılır. 24 saatlik periyottan sonra amoksisilin %50-85'inin idrarla atıldığına dair çeşitli çalışmalar bulunmuştur.

Probenesidle eş zamanlı kullanımı amoksisilin atılımını geciktirir (Bkz. Bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

Sağlıklı erkek ve kadın deneklere amoksisilin oral uygulamasının ardından cinsiyetin amoksisilin farmakokinetik özellikleri üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Yaş

Amoksisilin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 ay ila 2 yaş ve daha büyük çocuklar ve yetişkinler için benzerdir. Yaşamın ilk haftasında çok küçük çocuklar (erken doğanlar dahil) için uygulama aralığı, eliminasyonun, renal yolunun olgunlaşmaması nedeniyle günde iki kez uygulamayı geçmemelidir.

Böbrek Yetmezliği

Amoksisilin toplam serum klirensi, azalan böbrek fonksiyonu ile orantılı olarak azalır (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer Bozukluğu

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz dikkatle ayarlanmalı ve karaciğer fonksiyonu düzenli aralıklarla izlenmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenik potansiyeli değerlendirmek üzere uzun-dönem hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Amoksisilin tek başına mutajenik potansiyelini tespit etmek üzere çalışma yürütülmemiştir fakat amoksisilin-potasyum klavulanat karışımı (4:1) ile yapılan çalışmalarda ilacın mutajenik olmadığı sonucuna varılmıştır. Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında insan dozunun 10 katına kadar dozlarda amoksisiline bağlı fertilité bozukluğu veya fetüs üzerine zararlı etki görülmemiştir.

Penisilin türevi antibiyotikler non toksik olarak kabul edilirler.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her çözücü ampul (4 mL):

Enjeksiyonluk su 4,0 mL

6.2. Geçimsizlikler

LARGOPEN, kan ürünleri, protein hidrolizatlar gibi diğer proteinli sıvılar veya intravenöz lipid emülsiyonları ile karıştırılmamalıdır.

Eğer LARGOPEN bir aminoglikozit ile birlikte reçete edilmişse antibiyotikler aynı şırıngada, intravenöz sıvı kabında veya setinde karıştırılmamalıdır. Karıştırıldığı takdirde aminoglikozitin aktivitesinde kayıp ortaya çıkabilir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Renksiz Tip III cam flakonda toz, 4 mL enjeksiyonluk su içeren renksiz Tip I cam ampul ve kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

177/8

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.1996
Ruhsat yenileme tarihi: 25.07.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ