

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LARGOPEN® 500 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her kapsül, 500 mg amoksisiline eşdeğer 574 mg amoksisilin trihidrat (buzağı kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 20 mg
Karmoizin (E122) 0.15 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kırmızı –sarı renkli E0 no'lu kapsül içinde beyaz-beyazımsı homojen toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LARGOPEN 500 mg kapsül, erişkinler ve çocuklardaki aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1.):

- Akut bakteriyel sinüzit
- Akut otitis media
- Akut streptokokal tonsilit ve farinjit
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri
- Toplum kökenli pnömoni
- Akut sistit
- Hamilelikte asemptomatik bakteriüri
- Akut pyelonefrit
- Tifoid ve paratifoid ateş
- Yayılan selülit ile birlikte dental abse
- Prostetik eklem enfeksiyonları

- Helicobacter pylori eradikasyonu
- Lyme hastalığı

LARGOPEN ayrıca endokardit profilaksisinde endikedir.
Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ile ilgili resmi kılavuzlara dikkat edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Münferit bir enfeksiyonu tedavi etmek için LARGOPEN dozu belirlenirken aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- Tahmin edilen patojenler ve bunların antibakteriyel ajanlara muhtemel duyarlılığı (bkz. bölüm 4.4.)
- Enfeksiyonun yeri ve şiddeti
- Aşağıda gösterildiği gibi, hastanın yaşı, ağırlığı ve renal fonksiyonu

Tedavi süresi, enfeksiyonun tipine ve hastanın tedaviye yanıtına göre belirlenmeli ve genel olarak mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Bazı enfeksiyonlar daha uzun tedavi periyotları gerektirmektedir (uzun tedavi ile ilgili bkz. bölüm 4.4.).

Vücut ağırlığı ≥ 40 kg olan erişkinler ve çocuklar

Endikasyon*	Doz*
Akut bakteriyel sinüzit	Her 8 saatte bir 250 mg ila 500 mg ya da her 12 saatte bir 750 mg ila 1 g
Hamilelikte asemptomatik bakteriüri	
Akut pyelonefrit	Şiddetli enfeksiyonlarda her 8 saatte bir 750 mg ila 1 g Akut sistit bir gün boyunca, günde 2 kez 3g ile tedavi edilebilir
Yayılan selülit ile birlikte dental abse	
Akut sistit	Her 8 saatte bir 500 mg, her 12 saatte bir 750 mg ila 1 g
Akut otitis media	
Akut streptokokal tonsilit ve farinjit	Şiddetli enfeksiyonlarda, 10 gün boyunca her 8 saatte bir 750 mg ila 1 g
Kronik bronşitin akut alevlenmeleri	
Toplum kökenli pnömoni	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g
Tifoid ve paratifoid ateş	Her 8 saatte bir 500 mg ila 2 g
Prostetik eklem enfeksiyonları	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g
Endokardit profilaksisi	Prosedürden 30 ila 60 dakika önce 2 g oral tek doz

<i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonu	7 gün boyunca, bir proton pompası inhibitörü (ör. omeprazol, lansoprazol) ve başka bir antibiyotik ile (ör. klaritromisin, metronidazol) kombinasyon halinde, günde 2 kez 750 mg ila 1 g
Lyme hastalığı (bkz. bölüm 4.4.)	Erken evre: 14 gün boyunca (10 ila 21 gün) bölünmüş dozlar halinde maksimum 4g/gün'e kadar, her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca, bölünmüş dozlar halinde maksimum 6g/gün'e kadar, her 8 saatte bir 500 mg ila 2 g
*Her bir endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir	

Vücut ağırlığı < 40 kg olan çocuklar

Çocuklar, amoksisilin içeren kapsül, dağılan tablet, süspansiyon ya da saşe ile tedavi edilebilir.

6 aylıktan küçük çocuklar için LARGOPEN süspansiyon önerilmektedir.
40 kg ve üzeri vücut ağırlığına sahip çocuklara erişkin dozları reçete edilmelidir.

Önerilen dozlar:

Endikasyon*	Doz*
Akut bakteriyel sinüzit	Bölünmüş dozlar halinde 20 ila 90 mg/kg/gün*
Akut otitis media	
Toplum kökenli pnömoni	
Akut sistit	
Akut pyelonefrit	
Yayılan selülit ile birlikte dental abse	Bölünmüş dozlar halinde 40 ila 90 mg/kg/gün*
Akut streptokokal tonsilit ve farinjit	
Tifoid ve paratifoid ateş	Üç bölünmüş doz halinde 100 mg/kg/gün*
Endokardit profilaksisi	Prosedürden 30 ila 60 dakika önce 50g/kg oral tek doz
Lyme hastalığı (bkz. bölüm 4.4.)	Erken evre: 10 ila 21 gün boyunca, üç bölünmüş doz halinde 25 ila 50 mg/kg/gün Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca, üç bölünmüş doz halinde 100 mg/kg/gün
*Her bir endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir.	
*Günde iki dozlama rejimi sadece dozun üst aralıkta olduğu durumlarda düşünülmelidir.	

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yaşlar:

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Renal bozukluk:

GFH (mL/dak)	Vücut ağırlığı \geq 40 kg olan erişkinler ve çocuklar	Vücut ağırlığı < 40 kg olan çocuklar*
30'dan yüksek	Doz ayarlaması gerekmez	Doz ayarlaması gerekmez
10 ila 30	Günde iki kez maksimum 500 mg	Günde iki kez 15 mg/kg (günde iki kez maksimum 500 mg)
10'dan düşük	Maksimum 500 mg/gün	15 mg/kg'lık günlük tek oral doz (maksimum 500 mg) doz

* Olguların çoğunda parenteral tedavi tercih edilmektedir.

Hemodiyaliz alan hastalar

Amoksisilin hemodiyaliz ile vücuttan atılabilmektedir.

	Hemodiyaliz
Vücut ağırlığı 40 kg'dan fazla olan erişkinler ve çocuklar	Her 24 saatte bir 500 mg Hemodiyalizden önce 500mg'lık ek bir doz uygulanmalıdır. Dolaşımdaki ilaç düzeylerini yenilemek için hemodiyalizden sonra 500mg'lık bir başka doz daha uygulanmalıdır.
Vücut ağırlığı 40 kg'dan az olan çocuklar	Günlük tek doz olarak verilen 15mg/kg/gün (maksimum 500 mg). Hemodiyalizden önce 15mg/kg'lık ek bir doz uygulanmalıdır. Dolaşımdaki ilaç düzeylerini yenilemek için hemodiyalizden sonra 15mg/kg'lık bir başka doz daha uygulanmalıdır.

Peritoneal diyaliz alan hastalar

Amoksisilin maksimum 500 mg/gün.

Hepatik bozukluk:

Dikkatli dozlanmalı ve düzenli aralıklarla hepatik fonksiyon izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4. ve 4.8.).

Uygulama şekli

LARGOPEN oral kullanım içindir.

LARGOPEN'in absorpsiyonu yiyecekler ile bozulmamaktadır.

Tedavi, intravenöz formülasyonun doz önerilerine göre parenteral olarak başlanabilir ve daha sonra oral preparat ile tedaviye devam edilebilir.

Kapsül açılmadan, su ile yutulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye, bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine ve herhangi bir penisiline karşı aşırı duyarlılık.

Herhangi bir beta-laktam ajana karşı (ör. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) şiddetli ani aşırı duyarlılık reaksiyonu (ör. anafilaksi) hikayesi.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Amoksisilin ile tedaviye başlamadan önce penisilinlere, sefalosporinlere veya diğer beta laktam ajanlara karşı önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı dikkatlice soruşturulmalıdır.

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve **nadiren ölümcül** aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve **şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren**) bildirilmiştir. Bu tip reaksiyonların penisiline karşı hipersensitivite öyküsü bulunan bireylerde ve atopik kişilerde görülmesi daha muhtemeldir. Alerjik reaksiyon oluştuğunda amoksisilin tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Duyarsız mikroorganizmalar

Patojenin belgelenmediği ya da duyarlılığının bilinmediği durumlarda ya da patojenin amoksisilin ile tedavisi çok yüksek olasılıkla uygun olmadığı sürece amoksisilin bazı enfeksiyon tiplerinin tedavisi için uygun değildir (bkz. Bölüm 5.1). Bu durum özellikle üriner enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde ve şiddetli kulak, burun, boğaz enfeksiyonları için geçerlidir.

Konvulsiyonlar

Renal fonksiyon bozukluğu olan ya da yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda veya predispoze edici faktörleri bulunanlarda (ör. nöbet hikayesi, tedavi edilen epilepsi veya meningeal bozukluklar) konvulsiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.8.).

Renal bozukluk

Renal bozukluğu olan hastalarda doz bozukluğun derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Cilt reaksiyonları

Tedavinin başında püstül ile birlikte ateşli jeneralize eritem oluşması, akut jeneralize ekzantematöz püstülozisin (AJEP, bkz. bölüm 4.8.) bir belirtisi olabilir. Bu reaksiyon amoksisilin kesilmesini gerektirir ve daha sonraki uygulamalar için bir kontraendikasyondur.

Enfeksiyöz mononükleozdan şüphelenildiğinde amoksisilin kullanılmamalıdır çünkü amoksisilin kullanımını takiben gelişen morbiliform döküntüler bu hastalık ile ilişkilendirilmiştir.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisini takiben Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülmüştür (bkz. bölüm 4.8.). Bu reaksiyon direk olarak, Lyme hastalığının bakteriyel nedeni olan *Borrelia burgdorferi* spiroketi üzerine amoksisilin bakterisidal aktivite göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu durumun, Lyme hastalığının antibiyotik ile tedavisinin yaygın ve genellikle kendi kendini kısıtlayan bir sonucu olduğu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalması

Uzun süreli kullanım bazen duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalmasına neden olabilmektedir.

Antibiyotik ile ilişkili kolit hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile bildirilmiştir ve şiddeti hafiften hayatı tehdit edici şiddette kadar değişebilmektedir (bkz. bölüm 4.8.). Dolayısıyla, herhangi bir antibiyotiğin uygulanması sırasında ya da uygulanmasında sonra diyare gelişen hastalarda bu tanının değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotik ile ilişkili kolit geliştiği takdirde amoksisilin derhal kesilmeli, bir hekime başvurulmalı ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır.

Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik sistem fonksiyonları dahil olmak üzere organ sistem fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve kan sayımında değişimler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8.).

Antikoagülanlar

Amoksisilin alan hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak antikoagülanlar reçetelendiğinde uygun takip yapılmalıdır. İstenen antikoagüasyon düzeyini elde etmek için oral antikoagülanların dozunda değişiklik yapmak gerekebilir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8.).

Kristalüri

İdrar çıkışında azalma olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide, çok seyrek olarak kristalüri gözlenmiştir. Amoksisilin yüksek dozda uygulanması sırasında, amoksisilin kristalürisi ihtimalinin azaltılması için yeterli sıvı alımı ve idrar çıkışının devamı sağlanmalıdır. Mesane kateteri olan hastalarda, düzenli olarak kateter açıklığı kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.8 ve 4.9.).

Tanı testleri ile etkileşim

Amoksisilin serum ve idrar düzeylerinde artışın bazı laboratuvar testlerini etkilemesi muhtemeldir. Yüksek idrar düzeylerine bağlı olarak kimyasal metotlarda yanlış okumalar yaygındır.

Amoksisilin tedavisi sırasında idrarda glukoz testi yapılırken enzimatik glukoz oksidaz metotlarının kullanılmalıdır.

Amoksisilin varlığı hamile kadınlarda estriol sonuçlarını bozabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 20 mg laktoz monohidrat içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

LARGOPEN'in bileşiminde bulunan karmoizin (E122) alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesidin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir. Probenesid, amoksisilin renal tübüler atılımını azaltır. Amoksisilin ve probenesidin eşzamanlı kullanımı, amoksisilin daha yüksek ve daha uzun süreli kan düzeyleriyle sonuçlanır.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanılması alerjik deri reaksiyonlarının görülme olasılığını arttırabilir.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler ve diğer bakteriyostatik ilaçlar amoksisilin bakterisidal etkileri ile etkileşebilir.

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikler, etkileşim bildirimi olmaksızın pratikte geniş oranda kullanılmıştır. Bununla beraber, literatürde, asenokumarol ya da varfarin almakta olan ve amoksisilin reçete edilen hastalarda uluslararası normalize edilmiş oranda yükselme vakaları bulunmaktadır. Eğer bu ilaçların birlikte uygulanması gerekli ise amoksisilin tedaviye eklenmesi veya çıkarılması sırasında protrombin zamanı ya da uluslararası normalize edilmiş oran dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, oral antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz bölüm 4.4. ve 4.8.).

Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımında azalmaya ve dolayısıyla toksisite potansiyelinde artışa neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Östrojen/progesteron içeren oral kontraseptiflerin etkisinde azalma meydana getirebileceğinden tedavi sırasında diğer etkili kontrol yöntemlerinin kullanılması da önerilebilir. (bkz. bölüm 4.5.)

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesine ilişkin direkt ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir. Amoksisilin insanlarda hamilelik sırasında kullanımı ile ilgili kısıtlı veriler, konjenital malformasyon riskinde artış göstermemektedir. Amoksisilin, potansiyel yararların tedavi ile ilişkili potansiyel risklere üstün geldiği durumda hamilelikte kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Amoksisilin muhtemel sensitizasyon riski ile birlikte küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Bunun sonucu olarak, emzirilen bebekte diyare ve mukoz membranlarda mantar enfeksiyonu gelişebilir ve emzirmenin durdurulması gerekebilir. Amoksisilin yalnızca yetkili hekimin yarar/risk değerlendirmesi sonrasında emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amoksisilin insanlarda fertilite üzerine etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları fertilite üzerinde etki olduğunu göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amoksisilin araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları diyare, bulantı ve cilt döküntüleridir. 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok seyrek	Mukokütanöz kandidiyazis
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Geri dönüşlü lökopeni (şiddetli nötropeni veya agranülositozis dahil), geri dönüşlü trombositopeni ve hemolitik anemi. Kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama (bkz. bölüm 4.4.).
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı ve hipersensitivite vaskülitisi dahil olmak üzere şiddetli alerjik reaksiyonlar (bkz. bölüm 4.4.).
Bilinmiyor	Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (bkz. bölüm 4.4.).

Sinir sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Hiperkinezi, baş dönmesi ve konvülsiyonlar (bkz. bölüm 4.4.).
Gastrointestinal hastalıkları	
<i>Klinik Çalışma Verileri</i>	
*Yaygın	Diyare ve bulantı
*Yaygın olmayan	Kusma
<i>Pazarlama Sonrası Veriler</i>	
Çok seyrek	Antibiyotik ile ilişkili kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil, bkz. bölüm 4.4.) Dilde siyah tüylü görünüm
Hepato-bilier hastalıkları	
Çok seyrek	Hepatit ve kolestatik sarılık. AST ve/veya ALT'de orta dereceli yükselme
Deri ve derialtı doku hastalıkları	
<i>Klinik Çalışma Verileri</i>	
*Yaygın	Deri döküntüsü
*Yaygın olmayan	Ürtiker ve kaşıntı
<i>Pazarlama Sonrası Veriler</i>	
Çok seyrek	Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz ve ekfoliyatif dermatit akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi deri reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4.).
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Çok seyrek	İnterstisyel nefrit Kristalüri (bkz. bölüm 4.4. ve 4.9.)
*Bu advers olayların insidansı, amoksisilin verilen yaklaşık 6000 erişkin ve pediyatrik hastayı içeren klinik çalışmalardan alınmıştır.	

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri

Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve diyare gibi) ve sıvı ve elektrolit dengelerinde bozulma görülebilir. Bazı vakalarda renal yetmezliğe varabilen amoksisilin kristalürisi gözlenmiştir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ya da yüksek dozla tedavi edilenlerde konvulsiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.4. ve 4.8.).

İntoksikasyonun tedavisi

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

Amoksisilin hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktam antibakteriyeller, penisilin grubu
ATC kodu: J01CA04

Etki mekanizması:

Amoksisilin, bakteriyel hücre duvarının integral bir yapısal bileşeni olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentez yolağındaki bir veya daha fazla enzimi (genellikle penisilin-bağlayan protein, PBP, olarak bilinen enzimler) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre duvarının zayıflamasına yol açarak genellikle hücre lizisi ve ölümüyle sonuçlanır.

Amoksisilin, dirençli bakterilerin ürettiği beta laktamazların degradasyon etkisine duyarlıdır ve dolayısıyla tek başına amoksisilin aktivite spektrumu, bu enzimleri üreten organizmaları içermemektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Minimum inhibitör konsantrasyonunun üzerindeki zaman (T>MIC), amoksisilin etkinliğinde majör belirleyici olarak kabul edilmektedir.

Direnç mekanizması

Amoksisiline direnç mekanizmaları temel olarak şunlardır:

- Bakteriyel beta-laktamazlar ile inaktivasyon
- PBP'lerde, antibakteriyel ajanın hedefe afinitesini azaltan değişim.

Bakteride impermeabilite ya da efluks pompası mekanizmaları, özellikle gram-negatif bakterilerde, dirence neden olabilmektedir.

Limitler

Amoksisilinin, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) versiyon 5.0'daki MIC limitleri aşağıdadır.

Organizma	MIC limiti (mg/L)	
	Duyarlı ≤	Dirençli >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Not ²	Not ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptococcus grupları A, B, C ve G	Not ⁴	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
Gram pozitif anaeroblar, <i>Clostridium difficile</i> ⁸ hariç	4	8
Gram negatif anaeroblar ⁸	0.5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0.125 ⁹	0.125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Türle ilişkili olmayan limitler ¹⁰	2	8

¹Vahşi tipte Enterobacteriaceae aminopenisilinlere duyarlı olarak kategorize edilmiştir. Bazı ülkeler vahşi tipte *E. coli* ve *P. mirabilis* izolatlarını orta derecede duyarlı olarak kategorize etmeyi tercih etmektedir. Böyle bir durumda MIC limiti olarak $S \leq 0.5$ mg/L'yi kullanınız.

²Stafilokokların çoğu amoksisiline direnç oluşmasına neden olan penisilinaz üretmektedir. Metisiline dirençli izolatlar, birkaç istisna dışında, tüm beta-laktam ajanlara karşı dirençlidir.

³Amoksisiline duyarlılık ampisilinden yola çıkılarak bulunabilir.

⁴A, B, C ve G grubu streptokokların penisilinlere duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılığından yola çıkılarak bulunmuştur.

⁵Limitler sadece meningitis olmayan izolatlar için geçerlidir. Ampisiline orta derecede duyarlı olarak kategorize edilen izolatlar için oral amoksisilin tedavisinden kaçınılmalıdır. Duyarlılık ampisilin MIC değerinden yola çıkılarak bulunmuştur.

⁶Limitler intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Beta-laktamaz pozitif izolatlar dirençli olarak raporlanmalıdır.

⁷Beta laktamaz üretenler dirençli olarak raporlanmalıdır.

⁸Amoksisiline duyarlılık benzilpenisilinden yola çıkılarak bulunabilir.

⁹Limitler, vahşi tipte izolatları düşük duyarlılıktaki tiplerden ayırt etmeye yarayan epidemiyolojik kesme değerlerine (epidemiological cut-off values – ECOFFs) dayanmaktadır.

¹⁰Türlerle ilişkili olmayan limitler en az günde 0.5 g x 3 veya günde 4 dozluk (1.5 ila 2 g/gün) dozlara dayanmaktadır.

Direnç prevalansı coğrafi olarak ve bazı türlerde zamanla değişebilmektedir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisi sırasında yerel direnç bilgisi gerekmektedir. Ajanın yararlılığının en azından bazı enfeksiyon tipleri için şüpheli olduğu yerel direnç prevalansları durumunda uzman görüşüne başvurulmalıdır.

Mikroorganizmaların amoksisiline <i>In vitro</i> duyarlılığı
<u>Yaygın olarak duyarlı türler</u>
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolitik streptokoklar (Gruplar A, B, C ve G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Kazanılmış direncin problem olabileceği türler</u>
<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 stafilokoklar <i>Staphylococcus aureus</i> [†] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans grubu streptokoklar
<u>Gram-pozitif anaeroblar:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gram-negatif anaeroblar:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Diğer:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Kalıtımsal olarak dirençli organizmalar[†]</u>
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Gram-negatif aeroblar:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp.

<i>Pseudomonas</i> spp.
Gram-negatif anaeroblar: <i>Bacteroides</i> spp. (<i>Bacteroides fragilis</i> 'in birçok suşu dirençlidir).
Diğer: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
† Kazanılmış direnç mekanizması olmaksızın doğal orta derece duyarlılık.
ε Hemen hemen tüm <i>S.aureus</i> 'lar, penisilinaz üretimi nedeniyle amoksisiline karşı dirençlidir. Ek olarak, tüm metisiline-dirençli suşlar amoksisiline karşı dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Amoksisilin, fizyolojik pH'ta sulu çözelti içerisinde tümüyle çözünür. Oral yolla uygulandığında hızlı ve iyi absorbe olur. Oral alımı takiben amoksisilin biyoyararlanımı yaklaşık % 70'tir. Pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre (T_{maks}) yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllülere aç karnına günde 3 kez 250 mg amoksisilin uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmektedir.

C_{maks}	T_{maks}^*	AUC (0-24s)	$T_{1/2}$
($\mu\text{g/mL}$)	(s)	($\mu\text{g.s/mL}$)	(s)
3.3 ± 1.12	1.5 (1.0-2.0)	26.7 ± 4.56	1.36 ± 0.56
*Medyan (aralık)			

250 ila 3000 mg aralığında biyoyararlanım doz ile orantılı olarak lineerdir (C_{maks} ve AUC olarak ölçülmüştür). Absorpsiyon eş zamanlı gıda alımı ile etkilenmemektedir.

Amoksisilin uzaklaştırılması için hemodiyaliz kullanılabilir.

Dağılım:

Total plazma amoksisilininin yaklaşık %18'i proteinlere bağlanmaktadır ve görünür dağılım hacmi 0.3 ila 0.4 L/kg civarındadır.

İntravenöz uygulamayı takiben amoksisilin, safra kesesi, abdominal doku, deri, yağ, kas dokusu, sinovial ve peritoneal sıvılar, safra ve iltihap içerisinde bulunmuştur. Amoksisilin serebrospinal sıvıda yeterince dağılmamaktadır.

Hayvan çalışmalarından, ilaç türevi materyalin belirgin bir doku tutulumu olduğuna dair kanıt sağlanmamıştır. Amoksisilin, birçok penisilin gibi, anne sütünde tespit edilebilir (bkz. bölüm 4.6.).

Amoksisilinin plasental bariyeri aştığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.6.).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin, başlangıç dozunun % 10 ila 25'ine eşdeğer miktarlarda inaktif penisilonik asit olarak kısmen idrar ile atılmaktadır.

Eliminasyon:

Amoksisilinin majör eliminasyon yolu böbreklerdir.

Amoksisilinin sağlıklı deneklerde ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama klerensi yaklaşık 25 L/saattir. Amoksisilinin 250mg veya 500 mg'lık tek doz uygulanmasından sonraki ilk 6 saat süresince yaklaşık % 60 ila 70'i değişmeden idrarla atılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, amoksisilinin 24 saatlik bir periyotta idrarla atılımının %50-85 olduğu bulunmuştur.

Eşzamanlı probenesid kullanımı amoksisilinin atılımını geciktirmektedir (bkz. bölüm 4.5.).

Yaş:

Amoksisilinin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylık ila 2 yaş civarındaki çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde benzerdir. Çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar dahil), hayatın ilk haftasında uygulama aralığı, renal eliminasyon yolağının olgunlaşmaması nedeniyle günde iki kezi geçmemelidir. Yaşlı hastaların renal fonksiyonlarında azalma ihtimali olduğundan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Renal fonksiyonun izlenmesi faydalı olabilir.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadın bireylere oral amoksisilin uygulanmasını takiben, cinsiyetin amoksisilin farmakokinetiği üzerine belirgin etkisi olmadığı görülmüştür.

Renal bozukluk:

Amoksisilinin toplam serum klerensi, renal fonksiyon azaldıkça orantılı olarak azalmaktadır (bkz. bölüm 4.2. ve 4.4.).

Hepatik bozukluk:

Hepatik bozukluğu olan hastalar dikkatle dozlanmalıdır ve düzenli aralıklarla hepatik fonksiyon takip edilmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite ve üreme ve gelişimsel toksisite çalışmalarına dayalı, insanlara özel bir zarar ortaya koymamaktadır.

Amoksisilin ile karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (sığır sütünün kaynaklı)
Prejelatinize niřasta
Jelatin (sığır jelatin kaynaklı)
Saf su
Sodyum lauril sülfat
Karmoizin (E122)
FD&C Sarı No. 5
FD&C Sarı No. 6
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Kutuda, 16, 20 ve 100 kapsül içeren Al/PVC blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2018/50

9. İLK RUHSAT TARİH_/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.02.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ