

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LARGOPEN® Fort 400 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL’de;

400 mg amoksisiline eşdeğer 459,25 mg amoksisilin trihidrat (buzağı kaynaklı)

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL’de;

Sukroz (Pudra şekeri) km*

* k.m.: kafi miktar

Yardımcı maddeler için 6.1.’ e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

Beyaz-beyazımsı renkli, frambuaz kokulu homojen toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LARGOPEN, duyarlı bakterilerin etken olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Akut otitis media
- Akut streptokokal tonsillit ve farenjit
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi
- Toplum kökenli pnömoni
- Akut sistit
- Gebelikteki asemptomatik bakteriüri
- Akut piyelonefrit
- Tifoid ve paratifoid ateş
- Selülitin eşlik ettiği diş absesi
- Proteze bağlı eklem enfeksiyonları
- *Helicobacter pylori* eradikasyonu
- Lyme hastalığı
- Endokardit profilaksisi

İlaça dirençli bakteri gelişiminin azaltılması ve LARGOPEN’in ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliklerinin sürdürülebilmesi için LARGOPEN sadece duyarlı olduğu kanıtlanmış veya duyarlı olduğundan kuvvetle şüphe edilen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmalıdır.

Kültür ve duyarlılık testleri bulunmakta ise, antibakteriyel tedavinin seçilmesinde ve değiştirilmesinde bu testlerin sonuçlarından yararlanılmalıdır. Bu tür verilerin bulunmaması

durumunda, yerel epidemiyolojik ve duyarlılık paternleri ampirik tedavi seçimine katkıda bulunabilir.

Gerektiğinde uygun görülen cerrahi müdahaleler de uygulanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

LARGOPEN için doz hesaplanırken;

- Şüphe edilen patojenler ve bu patojenlerin antibiyotiklere karşı olan duyarlılığı,
- Enfeksiyon bölgesi ve enfeksiyonun şiddeti,
- Hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonları göz önüne alınmalıdır.

40 kg üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde:

Endikasyon	Doz
Akut bakteriyel sinüzit	8 saatte bir 250 mg ila 500 mg veya 12 saatte bir 750 mg ila 1 g
Gebelikteki asemptomatik bakteriüri	
Akut piyelonefrit	Ciddi enfeksiyonlarda her 8 saatte bir 750 mg ila 1 g
Selülitin eşlik ettiği diş absesi	
Akut sistit	Günde 2 kez 3 g ile bir günlük tedavi
Akut otitis media	Her 8 saatte bir 500 mg, 12 saatte bir 750 mg ila 1 g, Ciddi enfeksiyonlarda her 8 saatte bir 750 mg ila 1 g
Akut streptokokkal tonsillit ve farenjit	
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	10 gün boyunca
Toplum kaynaklı pnömoni	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g
Tifoid ve paratifoid ateş	Her 8 saatte bir 500 mg ila 2 g
Eklem protez enfeksiyonu	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g
Endokardit profilaksisi	İşlemden 30 ila 60 dakika önce oral tek doz 2 g
<i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonu	7 gün boyunca bir proton pompa inhibitörü (örn omeprazol, lansoprazol) ve başka bir antibiyotik (örn. klaritromisin, metronidazol) ile beraber kombinasyon halinde günde 2 defa 750 mg ila 1 g
Lyme hastalığı (Bkz. bölüm 4.4.)	Erken dönem: 14 gün boyunca (10 ila 21 gün) her 8 saatte bir 500 mg ila 1 g bölünmüş dozlar halinde verilmek üzere günde maksimum 4 g Geç dönem (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca her 8 saatte bir 500 mg ila 2 g bölünmüş dozlar halinde verilmek üzere günde maksimum 6 g

40 kg altındaki çocuklarda:

Endikasyon	Doz
Akut bakteriyel sinüzit	Bölünmüş dozlar halinde 20 – 90 mg/kg/gün*
Akut otitis media	
Toplum kökenli pnömoni	
Akut sistit	
Akut piyelonefrit	
Selülitin eşlik ettiği diş absesi	Bölünmüş dozlar halinde 40 – 90 mg/kg/gün
Akut streptokokkal tonsillit ve farenjit	
Tifoid ve paratifoid ateş	3 eşit dozda verilmek üzere 100 mg/kg/gün

Endokardit profilaksisi	İşlemden 30 ila 60 dakika önce oral tek doz 50 mg/kg
Lyme hastalığı	Erken dönem: 10 ila 21 gün boyunca 3 eşit doza bölünerek 25 ila 50 mg/kg/gün Geç dönem (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca 3 eşit doza bölünerek 100 mg/kg/gün
*Günde 2 defa kullanım rejimi en yüksek dozlardaki uygulamalarda tercih edilmelidir.	

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 2 veya 3 kez alınır. Tedavi süresi endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

LARGOPEN Fort 400 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz sulandırılarak oral yolla kullanılır.

Süspansiyonun hazırlanması:

Şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış, soğutulmuş su koyarak iyice çalkalayınız. Homojen bir dağılım için 5 dakika bekleyiniz. Şişe üzerindeki işaret çizgisine kadar su ekleyerek tekrar çalkalayınız. Hazırlanan süspansiyonunun her ölçüğünde 400 mg amoksisilin vardır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi (mL/dak)	40 kg üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde	40 kg altındaki çocuklarda*
30 dan fazla	Doz ayarlaması gerekmez	Doz ayarlaması gerekmez
10 – 30	En fazla günde 2 kez 500 mg	Günde 2 kez verilmek üzere 15 mg/kg (günde 2 kez maksimum 500 mg)
10 dan az	En fazla günde 500 mg	Günde 1 kez verilmek üzere 15 mg/kg (maksimum 500 mg/gün)
*Çoğu hastada parenteral tedavi tercih edilir		

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda

Dolaşımdaki amoksisilin hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

	Hemodiyaliz
40 kg üzerindeki çocuklar ve erişkinler için doz	24 saatte bir 500 mg Hemodiyaliz öncesinde 500 mg'lık ek bir doz verilmelidir. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini sağlayabilmek için hemodiyaliz sonrasında ayrı bir 500 mg'lık ek doz verilmelidir.
40 kg altındaki çocuklar	Günde 1 kez verilmek üzere 15 mg/kg (maksimum 500 mg) Hemodiyaliz öncesinde ek olarak 15 mg/kg uygulama yapılır. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini sağlayabilmek için hemodiyaliz sonrasında ayrı bir 15 mg/kg uygulama yapılır.

Periton diyalizi uygulanan hastalarda

Amoksisilin için en yüksek doz 500 mg/gündür.

Karaciğer yetmezliği: Doz dikkatle seçilmeli ve karaciğer fonksiyonları periyodik aralıklarla izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Yukarıdaki şemada çocuklar için önerilen dozaj, vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olanlar için uygundur.

Vücut ağırlığı 40 kg ve üzerinde olan çocuklara erişkin dozları uygulanmalıdır.

Yenidoğan ve küçük bebeklerde renal fonksiyonlar tam gelişmediğinden, amoksisilin eliminasyonu gecikebilir. 3 aylıktan daha küçük bebeklerde amoksisilin dozu dikkatle ayarlanmalıdır. Bu yaş grubunda uygulanabilecek en yüksek LARGOPEN dozu, 30 mg/kg/gündür ve 12 saat ara ile iki eşit doza bölünerek uygulanır.

Geriyatrik popülasyon

Genç ve yaşlı hastalar arasında bir yanıt farklılığı olmadığı görülmüştür. Ancak, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceği için bu açıdan daha hassas olunması gerekliliği unutulmamalıdır. Doz seçimi dikkatli yapılmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

LARGOPEN, amoksisiline, içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine ve penisiline alerjisi olanlarda kontrendikedir.

Sefalosporinler, karbapenemler veya monobaktamlar gibi diğer beta-laktam antibiyotiklerle muhtemel çapraz duyarlılığa dikkat edilmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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. Bu tip reaksiyonlar özellikle birçok alerjene duyarlılığı olan kişilerde ve parenteral uygulamada, oral uygulamaya göre daha sık görülmüştür. Penisilin tedavisine başlamadan önce penisilin, sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı iyice soruşturulmalıdır. Alerjik reaksiyon oluştuğunda amoksisilin tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonların adrenalin ile acil tedavisi şarttır. Endikasyona göre oksijen, intravenöz steroidler uygulanmalı ve hava yolunun açık tutulması sağlanmalıdır. Gerekirse entübasyon uygulanmalıdır.

Sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı bildirilen hastalarda penisilinlere karşı da çapraz alerji bildirilebilir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmalar

Patojenin amoksisiline karşı daha önceden duyarlı olduğunun bilinmediği ve belgelenmediği veya amoksisilin tedavisinin uygun olma ihtimali yüksek olmadığı sürece, amoksisilin bazı enfeksiyon türlerinin tedavisi için uygun değildir. Bu durum özellikle ciddi kulak burun boğaz enfeksiyonu veya idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların tedavi seçiminde önemlidir.

Konvülziyonlar

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda veya predispozan faktörleri olan hastalarda (konvülziyon öyküsü, tedavi edilen epilepsi veya meningeal bozukluk gibi) veya yüksek doz amoksisilin alan hastalarda konvülziyonlar olabilir (Bakınız bölüm 4.8).

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amoksisilin atılımı azalacağından bozukluğun derecesine göre günlük toplam dozun azaltılması gerekebilir (Bakınız bölüm 4.2).

Deri reaksiyonları

Tedavi başlangıcında, püstüller ile birlikte, ateşli, yaygın eritem görülmesi akut generalize ekzantematöz püstülozisin (AGEP) bir semptomu olabilir (Bakınız bölüm 4.8). Bu reaksiyonların ortaya çıkması LARGOPEN tedavisinin kesilmesini gerektirir ve sonraki amoksisilin uygulamaları kontrendikedir.

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

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisinden sonra Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülmüştür (Bakınız bölüm 4.8). Bu, amoksisilin Lyme hastalığının bakteriyel etkeni ve bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi* üzerindeki direk bakterisidal etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu durumun Lyme hastalığının antibiyotik ile tedavisi sırasında yaygın ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir sonucu olduğu konusunda hastalara bilgi verilmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalması

Uzun süre kullanımı duyarlı olmayan mikroorganizmalarda aşırı büyümeye neden olabilir.

Tüm antimikrobiyal ajanlarla tedavi sırasında, hafif veya şiddetli psödomembranöz kolit gelişebildiği bildirilmiştir. Bu yüzden amoksisilinle tedavi sırasında veya sonrasında gelişen diyare bu yönden de değerlendirilmelidir (Bakınız bölüm 4.8). Antibakteriyel ajanlarla tedavi sırasında, normal bağırsak florası bozulabilmekte ve bu durum *Clostridia* grubu patojenlerin aşırı çoğalmasına neden olabilmektedir. *Clostridium difficile*'nin ürettiği bir toksin antibiyotiğe bağlı kolit gelişiminin en önemli nedenidir. Hafif vakalarda tedavinin kesilmesi yeterli olurken, ağır vakalarda sıvı elektrolit tedavisi ve *C. difficile*'ye karşı bir antibakteriyel ajanın kullanılması gerekir.

Antibiyotiğe bağlı kolit geliştiğinde amoksisilin kullanımı hemen durdurulmalı, bir hekime başvurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Böyle bir durumda bağırsak peristaltizmini azaltan veya durduran ilaçların kullanımı kontrendikedir.

Tedavi sırasında bakteriyel patojenler (*Enterobacter*, *Pseudomonas*) ve mantarlarla (*Candida*) süperenfeksiyon ihtimali unutulmamalıdır.

Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavilerde renal, hepatik ve hematopoitek fonksiyonlarda dahil olmak üzere organ ve sistemler periyodik olarak değerlendirilmelidir. Karaciğer enzim seviyelerinde artış ve kan sayımlarında değişiklikler bildirilmiştir (Bakınız bölüm 4.8).

Antikoagülanlar

Amoksisilin kullanan hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Eşzamanlı antikoagülan kullanan hastalarda uygun takipler yapılmalıdır. Arzu edilen seviyelerin korunabilmesi için oral antikoagülanlarda doz ayarlamasının yapılması gerekebilir (Bakınız bölüm 4.5 ve 4.8).

Kristalüri

Özellikle parenteral tedavi ile ilişkili olmak üzere, idrar çıkışı azalmış olan hastalarda çok seyrek olarak kristalüri gözlenmiştir. Yüksek dozlarda amoksisilin uygulanması sırasında amoksisiline bağlı kristalüri ihtimalini azaltabilmek için uygun sıvı alınmasının ve idrar çıkışının sağlanması önerilmektedir. Mesane katateri olan hastalarda kataterin açık olduğu düzenli olarak kontrol edilmelidir (Bakınız bölüm 4.8 ve 4.9).

Laboratuvar testleri ile etkileşim

Kan ve idrarda yüksek amoksisilin seviyeleri bazı laboratuvar testlerini etkileyebilir. Amoksisilin yüksek idrar konsantrasyonları nedeniyle bazı kimyasal metodlar ile yanlış pozitif sonuçlar çıkabilmektedir.

Amoksisilin tedavisi süresince idrarda glukoz taraması yapılırken enzimatik glukoz oksidaz metodları kullanılmalıdır.

Amoksisilin varlığı, gebe kadınlardaki östriol tetkik sonuçlarını etkileyebilir.

Yardımcı maddeler ile ilgili önemli uyarılar

LARGOPEN sukroz (pudra şekeri) içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bakteriostatik antibiyotikler olan kloramfenikol, makrolidler, sulfonamidler ve tetrasiklinler penisilinlerin bakterisidal aktivitesini engelleyebilirler. Bu etkileşim *in vitro* olarak belirlenmiş, ancak klinik önemi tam olarak gösterilememiştir.

Probenesid ile eşzamanlı kullanılmamalıdır. Probenesid, amoksisilin renal tübül atılımını azaltır. Amoksisilin ve probenesidin eşzamanlı kullanımı, amoksisilin daha yüksek ve daha uzun süreli kan düzeyleriyle sonuçlanır.

Diğer antibiyotikler gibi LARGOPEN de bağırsak florasını etkileyerek daha az östrojen emilimine yol açabilir ve oral östrojen/progesteron kontraseptiflerinin etkinliğini azaltabilir.

Alopürinol ile birlikte kullanımı alerjik deri reaksiyonları riskini artırır.

Oral antikoagülanlar ile penisilin grubu antibiyotikler herhangi bir etkileşim bildirilmeksizin pratikte birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak literatürde amoksisilin ile birlikte asenokumarol veya varfarin reçetelenmiş hastalarda INR'de (International Normalized Ratio) artış bildirilen olgular bulunmaktadır. Eğer eşzamanlı kullanım gerekli ise, tedaviye amoksisilin eklenmesi veya çıkarılması ile birlikte protrombin zamanı ve INR dikkatle takip edilmelidir. Oral antikoagülan dozlarının ayarlanması gerekebilir (Bakınız bölüm 4.4 ve 4.8)

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltarak olası toksisite riskini artırabilirler.

Antibiyotikler oral tifo aşısını inaktive eder.

Laboratuvar testi etkileşimleri

Amoksisilin idrarda yüksek konsantrasyonlara eriştiğinden, glukoz testlerinde yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle idrarda glukozun enzimatik glukoz oksidasyonuna dayanıklı testler ile aranması uygundur.

Hamilelerde kullanımı sırasında total konjuge östriol, östriol glukronid, konjuge östron ve östrodiol düzeylerinde geçici azalmalar görülebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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.

Fareler ve sıçanlarla yapılan çalışmalarda, insanlarda kullanılan dozun 10 kat yüksek dozlarıyla bile herhangi bir teratojenik etki saptanmamıştır. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi

kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabı tam olarak yansıtmayacağından gebelikte ancak açıkça gerekliyse kullanılmalıdır.

Oral amoksisilin sınıfı antibiyotikler doğum sırasında zayıf emilirler. Kobay çalışmalarında amoksisilin'in i.v. kullanımının uterus tonüsünde hafif bir azalmaya neden olduğu ve kontraksiyonların sıklığını azalttığı, ancak kontraksiyonların gücünü ve süresini hafifçe artırdığı gözlenmiştir. Amoksisilin'in insanlarda doğum sırasında ani veya gecikmiş istenmeyen etkilere neden olup olmadığı veya forseps ya da diğer obstetrik girişim olasılığını ya da yeni doğanın resüsitasyon gereksinimini artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Penisilinlerin insan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Emziren annelerde amoksisilin kullanımı bebekte duyarlılığa yol açabilir. Bir sonuç olarak, emzirilen bebekte ishal ve mukozal dokuda mantar enfeksiyonları gelişebilir, bu durumda emzirme durdurulmalıdır.

Emziren annelerde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LARGOPEN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve LARGOPEN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. İnsanlar üzerinde yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerini gösteren hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, konvülsiyon gibi) gelişebilir (Bakınız bölüm 4.8.).

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)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek:

Mukokütanöz kandidiyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Hemolitik anemi, geri dönüşümlü trombositopeni, geri dönüşümlü lökopeni (şiddetli nötropeni veya agranülositozis), kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama (Bakınız bölüm 4.4.)

Bilinmiyor:

Anemi, trombositopenik purpura, eozinofili, ve agranülositoz bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile düzelen bu belirtilerin aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Anjiyonörotik ödem, anaflaksi, serum hastalığı ve aşırı duyarlılık vaskülit gibi ciddi alerjik reaksiyonlar (Bakınız bölüm 4.4.)

Bilinmiyor:

Jarich-Herxheimer reaksiyonu (Bakınız bölüm 4.4.).

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Hiperkinezi, baş dönmesi, konvülsiyonlar (Bakınız bölüm 4.4.). Konvülsiyonlar, böbrek yetmezliği olan veya yüksek doz alan hastalarda görülebilir.

Bilinmiyor:

Aseptik menenjit

Gastrointestinal hastalıklar

Klinik çalışma verileri

Yaygın*:

Bulantı, diyare

Yaygın olmayan*:

Kusma

Pazarlama sonrası verileri

Çok seyrek:

Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil. Bakınız bölüm 4.4),

Dilde siyah tüylü görünüm,

Diş renginde yüzeysel renk değişikliği#

Hepatobilier hastalıklar

Çok seyrek:

Hepatit ve kolestatik sarılık,

ALT ve/veya AST düzeylerinde orta dereceli artış

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Klinik çalışma verileri

Yaygın*:

Deri döküntüsü

Yaygın olmayan*:

Ürtiker ve kaşıntı

Pazarlama sonrası verileri

Çok seyrek:

Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz ve ekzfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) (Bakınız bölüm 4.4.) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi deri reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek:

İnterstisyel nefrit, kristalüri (Bakınız bölüm 4.4. ve 4.9. Doz aşımı)

* Bu advers etkilerin insidansı, amoksisilin alan yaklaşık 6000 yetişkin ve pediyatrik hastayı kapsayan klinik çalışmalardan elde edilmiştir.

Diş renginde yüzeysel renk değişikliği çocuklarda bildirilmiştir. Renk değişikliği iyi bir ağız hijyeni ile önlenabilir ve genellikle dişlerin fırçalanması ile giderilebilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Üçlü (triple) terapi alan hastalar; klaritromisin ve lansoprazol ile kombinasyon tedavisi esnasında; bu kombinasyona özgü bir yan etki bildirilmemiştir. En sık bildirilen yan etkiler; diyare (%7) ve baş ağrısı (%6) ve tat bozukluklarıdır (%5).

İkili (dual) terapi alan hastalar; amoksisilin ve lansoprazol ile kombinasyon tedavisi esnasında; günde 3 kez amoksisilin ve 3 kez lansoprazol ile dual terapi yapılan hastalarda en sık bildirilen yan etkiler; diyare (%8) ve baş ağrısıdır (%7).

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 aşımının belirti ve bulguları

Gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, kusma ve diyare gibi) ve sıvı-elektrolit dengesizlikleri belirgin olabilir.

Az sayıda hastada oligürük böbrek yetmezliği ile sonlanan interstisyel nefrit ve kristalüri bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile geriye dönmüştür.

Konvülziyonlar, yüksek doz kullananlarda ve böbrek fonksiyonları zayıflamış olan hastalarda gözlenebilir (Bakınız bölüm 4.4 ve 4.8).

İntoksikasyon tedavisi

Doz aşımı durumunda, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Kısa bir süre içinde fark edilirse ve herhangi bir kontrendikasyon mevcut değil ise hasta kusturulabilir veya midesi yıkanabilir.

Gastrointestinal semptomlar sıvı-elektrolit dengesine dikkat edilerek semptomatik olarak tedavi edilebilir.

Amoksisilin hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktam antibiyotikler, geniş spektrumlu penisilinler

ATC kodu: J01CA04

Etki Mekanizması

Amoksisilin, bakteri hücre duvarının önemli bir yapısal parçası olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentez yolağında yer alan bir veya birden çok enzimi (PBP, penisilin bağlayan proteinler) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentez inhibisyonu genellikle hücre lizisi ve ölümle sonuçlanan hücre duvarının zayıflamasına neden olur.

Amoksisilin dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına kullanıldığında etki spektrumu beta-laktamaz üreten organizmaları içermez.

Farmakodinamik/Farmakokinetik ilişkisi

Amoksisilin etkililiğinin en önemli belirleyicisi minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) üzerinde geçirilen süredir (T>MİK).

Direnç mekanizmaları

Amoksisiline karşı en önemli direnç mekanizmaları şunlardır;

- Bakteriyel beta laktamazlar tarafından inaktivasyon
- Antibiyotiğin hedefine olan affinitesinin azalmasına neden olan PBP değişimi

Bakterinin geçirmezliği ya da efluks pompa mekanizması özellikle Gram negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya direnci artırabilir.

Sınır değerleri

Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi'nin (EUCAST) amoksisilin için MİK sınır değerleri (breakpoints) şöyledir (5. versiyon);

Organizma	MİK sınır değerleri (mg/L)	
	Duyarlı (S) ≤	Dirençli (R) >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> türleri.	Not ²	Not ²
<i>Enterococcus</i> türleri. ³	4	8
A, B, C ve G grubu streptokok	Not ⁴	Not ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not ⁵	Not ⁵
Viridans grubu streptokok	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>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Türlerden bağımsızların sınır değerleri ¹⁰	2	8

¹ Vahşi tipte *Enterobacteriaceae* aminopenisilinlere duyarlıdır. Bazı ülkeler vahşi tipte *E. coli* ve *P. mirabilis* izolatlarını orta derecede duyarlı olarak sınıflamayı tercih eder. Böyle bir durumda MİK sınır değeri $S \leq 0.5$ mg/L kullanılmalıdır.

² Stafilokokların çoğu amoksisiline karşı dayanıklı olan penisilinaz üretir. Birkaç istisna dışında metisiline dirençli izolatlar tüm beta laktam ajanlara karşı dirençlidir.

³ Amoksisiline karşı duyarlılık ampisilinden yola çıkılarak bulunabilir.

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

⁵ *Meningitidis* izolatları dışındakiler için sınır değerdir. Ampisiline karşı orta dereceli duyarlı olarak sınıflandırılan izolatlarda oral yoldan amoksisilin kullanımından kaçınılmalıdır. Duyarlılık, ampisilinin MİK değerlerinden yola çıkılarak bulunmuştur.

⁶ Sınır değerler intravenöz uygulamalara dayanmaktadır. Beta laktamaz pozitif izolatlar dirençli kabul edilmelidir.

⁷ Beta laktamaz üretenler dirençli kabul edilmelidir.

⁸ Amoksisiline karşı duyarlılık benzilpenisilinden yola çıkılarak bulunabilir.

⁹ Sınır değerler, vahşi tipte izolatları düşük duyarlılıktaki tiplerden ayırt etmeye yarayan epidemiyolojik cut-off değerlerine dayanmaktadır (ECOFFs, epidemiological cut-off values)

¹⁰ Türlerle ilişkili olmayan sınır değerleri en az günde 0,5 g x 3 veya 4 dozluk (1,5 - 2 g/gün) uygulamaya dayalıdır.

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 karşı *in vitro* duyarlılığı

Yaygın Olarak Duyarlı Türler

Gram-pozitif aeroblar:

- *Enterococcus faecalis*
- Beta-hemolitik streptokoklar (Grup A, B, C ve G)
- *Listeria monocytogenes*

Kazanılmış Direncin Sorun Olabileceği Türler

Gram-negatif aeroblar:

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Helicobacter pylori*
- *Proteus mirabilis*
- *Salmonella typhi*
- *Salmonella paratyphi*
- *Pasteurella multocida*

Gram-pozitif aeroblar:

- Koagülaz negatif *staphylococcus*
- *Staphylococcus aureus*^f
- *Streptococcus pneumoniae*
- Viridans grubu streptokok

Gram-pozitif anaeroblar:

- *Clostridium* türleri

Gram-negatif anaeroblar: • <i>Fusobacterium</i> türleri
Diğer: • <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Doğal olarak dirençli organizmalar[†]</u>
Gram-pozitif aeroblar: • <i>Enterococcus faecium</i> [†]
Gram-negatif aeroblar: • <i>Acinetobacter</i> türleri • <i>Enterobacter</i> türleri • <i>Klebsiella</i> türleri • <i>Pseudomonas</i> türleri
Gram-negatif anaeroblar: • <i>Bacteroides</i> türleri (<i>Bacteroides fragilis</i> 'in birçok türü dirençlidir).
Diğerleri: • <i>Chlamydia</i> türleri • <i>Mycoplasma</i> türleri • <i>Legionella</i> türleri
[†] Kazanılmış direnç mekanizması yokluğunda doğal olarak orta derecede duyarlıdır. [‡] Penisilinaz ürettiği için <i>S. aureus</i> amoksisiline dirençlidir. Ayrıca bütün metisiline dirençli stafilokoklar amoksisiline dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Amoksisilin fizyolojik pH'da sulu çözeltide tamamen dissosiyeye olur. Oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur. Oral uygulama ile amoksisilin yaklaşık %70 emilir. Plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{maks}) yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllü grubuna, aç karnına, günde üç defa 250 mg amoksisilin uygulanan çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmiştir.

C _{maks} (mikrog/mL)	T _{maks} * (sa)	EAA (0-24sa) (mikrog.sa/mL)	T ½ (sa)
3,3 ± 1,12	1,5 (1-2)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Ortanca (dağılım aralığı)			

250 ila 3000 mg aralığında biyoyararlanım doz ile doğrusaldır (C_{maks} ve EAA üzerinden ölçülmüştür). Emilim eşzamanlı yiyecek alımından etkilenmemektedir.

Amoksisilin eliminasyonu için hemodiyaliz kullanılabilir.

Dağılım:

Toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlıdır, görünürdeki dağılım hacmi 0,3-0,4 L/kg dolayındadır.

İntravenöz uygulamadan sonra, safra kesesinde, abdominal dokularda, deri, yağ ve kas dokularında, sinoviyal ve peritoneal sıvıda, safra ve iltihap içerisinde amoksisilin tespit edilmiştir. Amoksisilin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir (Bakınız bölüm 4.6). Amoksisilin plasentayı geçtiği gösterilmiştir (Bakınız bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisiloik asit şeklinde atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir.

Amoksisilin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerensi sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. Tek doz 250 mg ya da 500 mg amoksisilin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilin yaklaşık %60-70'i değişikliğe uğramadan idrarla atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin idrarla atılım miktarının %50-85 arasında olduğu bulunmuştur.

Probenesid ile eşzamanlı uygulama amoksisilin atılımını geciktirir (Bakınız bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin toplam serum klerensi de azalır (Bakınız 4.2 ve 4.4).

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 ve erişkinlerde aynıdır. Böbrek eliminasyon süreçlerinin henüz olgunlaşmamış olması sebebi ile, çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar da dahil olmak üzere) yaşamlarının ilk haftasında günde iki kez uygulamadan daha sık uygulama yapılmamalıdır. 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 uygulanmasından sonra cinsiyetin amoksisilin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, insanlarda güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme ve gelişim toksisitesine dayanan özel bir tehlike olmadığını göstermektedir.

Amoksisilin ile karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum benzoat
Sukroz (pudra şekeri)
Frambuaz esansı
Ksantan zankı
Silikon dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Preparatın farmasötik açıdan herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru toz halinde iken, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Süspansiyon hazırlandıktan sonra, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 7 gün, buzdolabında (2°C -8°C) 14 gün saklanabilir.

Her kullanımdan sonra şişenin kapağını iyice kapatınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, polietilen kapak ile kapatılmış, 100 mL işaretli amber renkli Tip III cam şişede, 2,5-5 mL işaretli kaşık ölçek ve 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 Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”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

203/55

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ