

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AUGMENTİN 400 mg/57 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her saşe içerisinde:

Amoksisilin (472,81 mg amoksisilin trihidrat olarak)*..... 400 mg

Klavulanik asit (67,94 mg potasyum klavulanat olarak)*..... 57 mg

*üretiminde inek sütünden elde edilen hammadde kullanılmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Her saşe içerisinde:

Aspartam..... 10,97 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için kirli beyaz toz içeren saşe.

Sulandırıldığında kirli beyaz renkte bir süspansiyon oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AUGMENTİN, yetişkinler ve çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

- Akut bakteriyel sinüzit (uygun tanı ile teşhis edilen)
- Akut otitis media
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri (uygun tanı ile teşhis edilen)
- Toplum kökenli pnömoni
- Sistit
- Başta selülit olmak üzere deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, hayvan ısırıkları, yayılan selülit ile birlikte şiddetli diş apseleri
- Kemik ve eklem enfeksiyonları, özellikle osteomyelit

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkında resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar, her bir bileşen olarak belirtilen dozlar dışında, amoksisilin/klavulanik asit içeriğine göre tanımlanır.

Bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen AUGMENTİN dozu için aşağıdaki maddeler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve bu patojenlerin antibakteriyel ajanlara karşı olası duyarlılıkları (bkz. Bölüm 4.4)
- Enfeksiyonun ciddiyeti ve bölgesi
- Aşağıda belirtildiği gibi hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu

Gerektiğinde AUGMENTİN'in alternatif formlarının (örn. daha yüksek dozlarda amoksisilin sağlayan ve/veya farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları içerenlerin) kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

< 40 kg olan çocuklar için bu AUGMENTİN formülü, aşağıda önerildiği gibi uygulandığında maksimum günlük 1000-2800 mg amoksisilin/143-400 mg klavulanik asit dozu sağlamaktadır.

Eğer günlük daha yüksek amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasından kaçınmak için başka bir AUGMENTİN formunun seçilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavinin süresi hastanın yanıtına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn. osteomyelit) daha uzun tedavi periyotları gerektirir. Tedavi, inceleme yapılmadan 14 günden fazla uzatılmamalıdır (uzatılmış tedavi için bölüm 4.4'e bakınız).

≤ 40 kg olan çocuklar

Çocuklar AUGMENTİN tabletleri, süspansiyonları veya pediatrik şaşelerle tedavi edilebilir.

Önerilen dozlar:

- iki bölünmüş doz halinde verilen 25 mg/3,6 mg/kg/gün ila 45 mg/6,4 mg/kg/gün;
- bazı enfeksiyonlar için (orta kulak iltihabı, sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonları gibi) 70 mg/10 mg/kg/gün'e kadar iki bölünmüş doz halinde verilmesi düşünülebilir.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan yüksek AUGMENTİN 7:1 formülasyonlarının dozlarına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

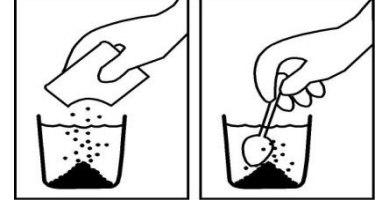
2 aylıktan küçük hastalar için AUGMENTİN 7:1 formülasyonlarına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Gastrointestinal intolerans potansiyelini en aza indirmek için yemekle birlikte alınmalıdır. Tedavi, intravenöz formülasyon ile ürünün KÜB'üne göre parenteral olarak başlatılabilir ve oral bir preparat ile sürdürülebilir.

Süspansiyonun Hazırlanması:

AUGMENTİN'i kullanmadan hemen önce saşenizi açınız ve içeriği yarım bardak (yaklaşık 100 mL) su içerisine azar azar ilave ederek karıştırınız.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın üzerinde olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında olan hastalarda, 7:1 amoksisilin klavulanik asit oranına sahip AUGMENTİN formlarının kullanılması, doz ayarlaması için herhangi bir öneri bulunmadığından önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve hepatik fonksiyonlar belirli aralıklar ile izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde AUGMENTİN kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere, penisilinlerden herhangi birine ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Sefalosporin, karbapenem veya monobaktam gibi diğer beta-laktamlara karşı şiddetli aşırı duyarlılık hikayesi (örn: anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde AUGMENTİN'e bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AUGMENTİN ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin ve diğer beta laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların

geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse, AUGMENTİN tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

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

AUGMENTİN'in bu formu, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli olası patojenlerin yüksek risk söz konusu ise kullanıma uygun değildir. Bu form penisiline dirençli *S.pneumoniae* tedavisinde kullanılmamalıdır.

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

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

Amoksisilin ile eşzamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını artırabilir.

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

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize eksantematöz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon AUGMENTİN'in bırakılmasını gerektirir ve daha sonra amoksisilin kullanımı kontrendike hale gelir.

Amoksisilin/klavulanik asit karaciğer bozukluğu kanıtı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Karaciğer olayları daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedaviyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar genellikle tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar ancak bazı olgular tedavinin kesilmesinin ardından birkaç hafta belirgin hale gelmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve son derece nadir koşullarda ölümler bildirilmiştir. Bunlar hemen her zaman altta yatan ciddi hastalığı olanlarda ya da eşzamanlı olarak karaciğer üzerinde etkili olma potansiyeli bilinen ilaçlar alanlarda meydana gelmiştir (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, AUGMENTİN tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyonu içeren organ sistemi fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi önerilir.

AUGMENTİN uygulanan bazı hastalarda kanama süresinde ve protrombin zamanında uzama (INR değerinde yükselme) bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gerekir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek yetmezliğı olanlarda dozaj, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Çıkan idrar miktarı azalmış hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalürisi olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilir. Mesane kateteri bulunan hastalarda, kateterin açıklığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

Amoksisilinle tedavi sırasında idrarda glukozun arandığı testler yapıldığında, enzimatik glukoz oksidaz yöntemleri kullanılmalıdır, çünkü enzimatik olmayan yöntemlerde yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.

AUGMENTİN'in içeriğinde bulunan klavulanik asit, IgG ile albüminin non-spesifik biçimde alyuvar zarına bağlanmasına neden olarak, Coombs testinde yanlış pozitif bir sonuca yol açabilir.

Sonrasında *Aspergillus* enfeksiyonu olmadığı bulunan amoksisilin/klavulanik asit alan hastalarda Bio Rad Laboratuvarları *Aspergillus* EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio Rad Laboratuvarları *Aspergillus* EIA testi ile non *Aspergillus* polisakkaritleri ve polifuranlar arasında çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Bu sebeple, AUGMENTİN alan hastalarda pozitif test sonuçları dikkatle yorumlanmalı ve diğer tanı metotları ile doğrulanmalıdır.

AUGMENTİN'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler:

Her saşede 11 mg aspartam bulunur. Aspartam fenilalanin içerir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir. Bu ilaç fenilketonürlü hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. 12 haftadan küçük

bebeklerde aspartam kullanımını değerlendirme için klinik veriler ve klinik olmayan veriler mevcut değildir.

AUGMENTİN'in formülasyonunda yer alan tatlandırıcılar maltodekstrin (glukoz) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin AUGMENTİN ile birlikte kullanımı amoksisilinin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, bu durum klavulanik asit için görülmez.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımını alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve AUGMENTİN'in birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi AUGMENTİN, bağırsak florasını etkileyebilir. Bu durum östrojen geri emiliminin azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri etkileşim raporları olmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşın, literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen bazı hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinde seyrek olarak yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, AUGMENTİN kullanımının başlatılması veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

Penisilinler metotreksat atılımını azaltabilir ve bu durum toksisitede potansiyel bir artışa neden olabilir.

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin ve klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asitin (MPA) doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel MPA maruziyetindeki değişiklikleri doğru şekilde yansıtmayabilir. Bu nedenle, greft disfonksiyonunun klinik kanıtı olmadığında

normalde mikofenolat mofetil dozunda bir değişiklik gerekli değildir. Bununla birlikte, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden hemen sonra yakın klinik takip yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi AUGMENTİN, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal /fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler, artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir.

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, AUGMENTİN'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

AUGMENTİN'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz mebranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

AUGMENTİN'in üreme yeteneği/fertilité üzerindeki etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Fakat, araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn: alerjik reaksiyonlar, sersemlik, konvülsiyon) ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen istenmeyen etkiler diyare, bulantı ve kusmadır.

AUGMENTİN ile yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen ve MedDRA sistem organ sınıfına göre ayrılan advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmektedir.

İstenmeyen etkilerin meydana gelme sıklıklarına göre sınıflandırılması için aşağıdaki terminolojiler kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle 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, hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları¹⁰

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Bilinmiyor: Aseptik menenjit, geri dönüşümlü hiperaktivite, konvülsiyonlar².

Gastrointestinal hastalıklar

Yetişkinler

Çok yaygın: Diyare

Yaygın: Bulantı³, kusma.

Çocuklar

Yaygın: Diyare, bulantı³, kusma

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü.
Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit⁴
Siyah tüylü dil (dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması)
Dişte renk değişikliği¹¹

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: AST ve/veya ALT değerlerinde yükselme⁵
Bilinmiyor: Hepatit⁶ ve kolestatik sarılık⁶

Deri ve deri altı doku hastalıkları⁷

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker.
Seyrek: Eritema multiforme.
Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz ekfoliyatif dermatit, akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP)⁹
Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Böbrek ve idrarla ilgili hastalıklar

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri⁸ (bkz. Bölüm 4.9).

¹ bkz. Bölüm 4.4

² bkz. Bölüm 4.4

³ Bulantı çoğu kez daha yüksek oral dozlarla ilişkilendirilir. Gastrointestinal reaksiyonlar belirginse, bunlar amoksisilin/klavulanik asit yemekle birlikte alınarak azaltılabilir.

⁴ Psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4).

⁵ Beta-laktam sınıfı antibiyotikler ile tedavi edilmiş hastalarda AST ve/veya ALT'de orta düzeyde artış bildirilmekle birlikte bu bulguların anlamı bilinmemektedir.

⁶ Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

⁷ Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

⁸ bkz. Bölüm 4.9

⁹ bkz. Bölüm 4.4

¹⁰ bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4

¹¹ Çocuklarda çok nadir olarak yüzeysel dişte renk değişikliği bildirilmiştir. İyi oral hijyen genellikle fırçalama ile uzaklaştırılabildiğinden dişte renk bozulmasını önlemeye yardımcı olabilir.

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 ve bulguları:

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir. Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yüksek doz alan hastalarda konvülsiyonlar meydana gelebilir.

Amoksisilin özellikle yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra, mesane kateterlerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Entoksikasyon tedavisi:

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

AUGMENTİN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel; beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması:

Amoksisilin bakteriyel hücre çeperinin integral yapısal bir bileşeni olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentetik yolağında bir ya da daha fazla enzimi (sıklıkla penisilin bağlayan proteinler, PBP'ler olarak adlandırılan) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre çeperinin zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölüm izler.

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

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

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:

Minimum inhibisyon konsantrasyonu üzerindeki zamanın (T>MİK) amoksisilin etkinliğinin majör belirleyici faktörü olduğu düşünülmektedir.

Direnç mekanizmaları:

Amoksisilin/klavulanik asite direnç için başlıca iki mekanizma şunlardır:

- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon.
- Antibakteriyel ajanın hedef için afinitesini azaltan PBP'lerde değişiklik.

Bakterilerin geçirimsizliği veya geri akış pompa mekanizmaları özellikle Gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Kesim noktaları

Amoksisilin/klavulanik asit için MİK kesim noktaları, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kesim noktalarıdır.

| Organizma | Duyarlılık Kesim Noktaları (mcg/ml) | |
|--|-------------------------------------|-------------------|
| | Duyarlı | Dirençli |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | $\leq 0.001^1$ | $> 2^1$ |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | $\leq 1^1$ | $> 1^1$ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹¹ | $\leq 0,125^{2,3,4}$ | $> 0,125^{2,3,4}$ |
| <i>Enterococcus spp.</i> ⁷ | $\leq 4^{1,5}$ | $> 8^{1,5}$ |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> ^{2,8} | $\leq 0,25^2$ | $> 0,25^2$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁹ | $\leq 0,5^{1,6}$ | $> 1^{1,6}$ |
| <i>Enterobacterales</i> (komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında) | $\leq 32^1$ | > 32 |
| Gram-negatif anaeroblar | $\leq 4^1$ | $> 8^1$ |
| Gram-pozitif anaeroblar (<i>Clostridioides difficile</i> hariç) | ≤ 4 | > 8 |
| Türle ilişkisi olmayan kesim noktaları | $\leq 2^1$ | $> 8^1$ |
| Viridans grup streptococci | Not ¹⁰ | Not ¹⁰ |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 1^1 | 1^1 |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i> | $0,001^1$ | 8^1 |

¹ Amoksisilin konsantrasyonları için bildirilen değerler. Duyarlılık testi amaçları doğrultusunda, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l'de sabitlenir.

² Tablodaki kırılma noktası değerlerinde benzilpenisilin kırılma noktaları temel alınmıştır. Duyarlılık, benzilpenisilin duyarlılığından gelmektedir.

³ Stafilokokların çoğu penisilinaz üreticilerdir ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin,

piperasilin ve tikarsiline karşı dirençli hale getirir. Benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlı olan stafilokoklar tüm penisiline duyarlı olarak bildirilebilir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı olan stafilokoklar, β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, izoksazolilpenisilinlere (oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin) ve nafsiline duyarlıdır. Ağızdan verilen ajanlar için, enfeksiyon bölgesinde yeterli maruziyet sağlanmasına özen gösterilmektedir. Sefoksitine dirençli olan stafilokoklar tüm penisiline dirençlidir.

⁴Ampisiline duyarlı *S. saprophyticus* mecA-negatiftir ve ampisiline, amoksisiline ve piperasiline duyarlıdır (beta-laktamaz inhibitörü ile birlikte veya birlikte olmaksızın).

⁵ Ampisilin, amoksisilin ve piperasiline (beta-laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen) duyarlılık ampisilin duyarlılığından gelmektedir. Ampisilin direnci *E.faecalis*'te yaygın değildir (MİK ile doğrulanır) ancak *E.faecium*'da yaygındır.

⁶ Oksasilin 1 μ g disk tarama testi veya bir benzilpenisilin MİK testi, beta-laktam direnç mekanizmalarını dışlamak için kullanılacaktır.

⁷ Enterokoklarda aminopenisilin sınır değerleri intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Ağızdan uygulama yalnızca idrar yolu enfeksiyonları için geçerlidir.

⁸Streptococcus grupları A, B, C ve G beta-laktamaz üretmemektedir. Bir beta-laktamaz inhibitörünün eklenmesi klinik fayda sağlamamaktadır.

⁹Streptococcus pneumoniae beta-laktamaz üretmemektedir. Bir beta-laktamaz inhibitörünün eklenmesi klinik fayda sağlamamaktadır.

¹⁰Benzilpenisiline duyarlı izolatlar için duyarlılık benzilpenisilin veya ampisilinden gelmektedir. Benzilpenisiline dirençli izolatlar için duyarlılık ampisilinden gelmektedir.

¹¹Sefoksitin MİK değerleri > 4 mg/L olan *S. aureus* ve *S.lugdunensis* ve sefoksitin MİK değerleri >8 mg/L olan *S.saprophyticus*, çoğunlukla mecA veya mecC geninin varlığına bağlı olarak metisiline dirençlidir. Disk difüzyonu, metisilin direncini güvenilir bir şekilde tahmin eder. *S. aureus*, *S. lugdunensis* ve *S.saprophyticus* dışındaki stafilokoklar için sefoksitin MİK, disk difüzyon testine göre metisilin direncinin daha zayıf bir prediktörüdür.

Direnç prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgi istenir. Gerekğinde yerel direnç prevalansı enfeksiyonların en azından bazı tiplerinde ajanın faydasından şüphe edilmesine yol açacak şekilde olduğunda, uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Genellikle duyarlı türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)§

Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ve diğer beta hemolitik streptokoklar

Streptococcus viridans grubu

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobik mikroorganizmalar

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella türleri

Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus faecium[§]

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Doğası gereği dirençli organizmalar

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter türleri

Citrobacter freundii

Enterobacter türleri

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia türleri

Pseudomonas türleri

Serratia türleri

Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık

[£] Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir.

¹ Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asitin bu formuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

² Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikleri:

Genel özellikler:

Emilim:

Hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltide tamamen ayrışır. Her iki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. Oral uygulamayı takiben, amoksisilin ve klavulanik asit % 70 oranında biyoyararlanıma sahiptir. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (T_{maks}) her durumda yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllülerde aç karnına AUGMENTİN 875/125 mg tabletin günde iki kere uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmiştir.

| Ortalama (\pm SS) farmakokinetik parametreler | | | | | |
|--|----------|---------------------|-------------------|-------------------------|--------------------|
| Uygulanan etkin madde(ler) | Doz (mg) | C_{maks} (mcg/ml) | T_{maks}^* (sa) | EAA(0-24sa) (mcg.sa/ml) | $T_{1/2}$ (sa) |
| Amoksisilin | | | | | |
| AMK/KA 875mg/125mg | 875 | 11,64 \pm 2,78 | 1,50 (1,0-2,5) | 53,52 \pm 12,31 | 1,19 \pm 0,21 |
| Klavulanik asit | | | | | |
| AMK/KA 875mg/125mg | 125 | 2,18 \pm 0,99 | 1,25 (1,0-2,0) | 10,16 \pm 3,04 | 0,96 \pm 0,12 |
| AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit * Medyan (ortalama) | | | | | |

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 asidin % 25'i ve toplam plazma amoksisilin % 18'i proteine bağlanmaktadır. Görünür dağılım hacmi amoksisilin için 0,3-0,4 L/kg ve klavulanik asit için 0,2 L/kg'dır.

İntravenöz uygulama sonrası amoksisilin ve klavulanik asitin safra kesesi, abdominal doku, deri, yağ ve kas dokuları ile sinoviyal, peritoneal sıvı, safra ve cerahatin de dahil olduğu sıvılarda terapötik seviyelerde konsantrasyonları bulunmuştur. Amoksisilin beyin-omurilik sıvısında yeterli oranda dağılmamaktadır.

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 asidin plasental bariyeri geçtiği gösterilmiştir. (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisiloid asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda büyük oranda metabolize olur, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

Diğer penisilinlerde olduğu gibi amoksisilin ana atılım yolu böbreklerdir, klavulanik asit ise hem böbreklerle hem de böbrekler dışındaki mekanizmalar ile atılır. Amoksisilin/klavulanik asit eliminasyon yarılanma-ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama toplam klerens sağlıklı deneklerde 25 L/sa'dir. Tek doz 250mg/125mg veya 500 mg/125 mg tablet uygulaması sonrası ilk 6 saat içinde, amoksisilin yaklaşık % 60-70'i, klavulanik asidin ise % 40-65'i değişmemiş şekilde idrar ile atılır. Çeşitli çalışmalarda, amoksisilin için % 50-85 ve klavulanik asit için % 27-60 arası idrarla atılım gözlenmiştir, klavulanik asidin en fazla atılımı uygulamadan sonraki iki saat içinde gerçekleşmiştir.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar dahil) yaşamın ilk haftasında uygulama aralığı, böbrek eliminasyon yolunun gelişmemiş olması nedeniyle, günde iki kez uygulamayı aşmamalıdır. Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevinin izlenmesi yararlı olabilir.

Cinsiyet:

Amoksisilin/klavulanik asitin sağlıklı erkek ve dişi deneklere oral uygulamasından sonra, amoksisilin ve klavulanik asit farmakokinetikleri üzerinde belirgin bir etki gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Amoksisilin/klavulanik asit toplam serum klerensi, renal fonksiyondaki bozuklukla orantılı bir şekilde azalmaktadır. İlaç klerensindeki azalma amoksisilin için, amoksisilinin daha yüksek oranda renal yolla atılmasından dolayı, klavulanik asite göre nispeten daha fazla gerçekleşmektedir. Böbrek yetmezliği durumunda dozlar dolayısıyla amoksisilinin gereksiz akümülyasyonunu önleyecek biçimde ayarlanırken klavulanik asit düzeylerinin de yeterli olması sağlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar dikkatli bir şekilde dozlanmalı ve düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

AUGMENTİN ya da bileşenleriyle karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon
Silikon dioksit
Magnezyum stearat
Aspartam
Şeftali-limon-çilek aroması

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru toz açılmamış ambalajı içinde ve kuru bir yerde 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kenarları ısıtılabilir yolla kapatılmış alüminyum ve polietilen laminatlardan oluşan 10 ve 20 şaşe içeren kutularda.

Sulandırıldığında kirli 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.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Telefon: 0212 339 44 00
Faks: 0212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

132/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 09.01.2012

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ