

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAMOKS ES 600 mg/42.9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 5 mL’de:

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat olarak)	600 mg
Klavulanik asit (Potasyum klavulanat olarak)	42.9 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum benzoat	0,040 g/şişe
Mikrokristalin selüloz+Sodyum CMC	0,500 g/şişe
Sodyum sitrat dihidrat	0,165 g/şişe
Aspartam (E951)	0,125 g/şişe
Granül pudra şekeri (Sükroz)	6,338 g/şişe

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Krem-beyaz renkli, ahududu kokulu homojen toz karışımı

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

KLAMOKS ES, pedyatrik hastalarda KLAMOKS ES’e duyarlı organizmaların yol açtığı bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir.

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (KBB dahil); örneğin: *Streptococcus pneumoniae* (penisilin MİK  $\leq 4$  µg/ml), *Haemophilus influenzae*<sup>#</sup> ve *Moraxella catarrhalis*<sup>#</sup>’ten kaynaklanan nükseden veya kronik orta kulak iltihabı. Böyle hastalar çoğunlukla önceki 3 ay



içinde akut orta kulak iltihabı için antibiyotik tedavisi almış, 2 yaşında ve daha küçük olan veya kreşe giden hastalardır.

•Tipik olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*<sup>#</sup>, *Moraxella catarrhalis*<sup>#</sup> ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu tonsillo-faranjit ve sinüzit.

•Alt solunum yolu enfeksiyonları; örneğin tipik olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*<sup>#</sup> ve *Moraxella catarrhalis*<sup>#</sup>'in neden olduğu lobar pnömoni ve bronkopnömoni.

•Tipik olarak *Staphylococcus aureus*<sup>#</sup> ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

<sup>#</sup>Bu bakteri türlerinin bazı üyeleri, amoksisiline duyarsız hale gelmelerini sağlayan beta-laktamaz üretirler (bkz.bölüm 5.1).

KLAMOKS ES'e duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen KLAMOKS ES dozu, 10 gün boyunca, 12 saat arayla, ikiye bölünmüş doz halinde verilen 90/6.4 mg/kg/gün'dür (aşağıdaki tabloya bakınız). Ağırlığı 40kg'ın üzerinde olan pediyatrik hastalar veya yetişkinler üzerinde herhangi bir deneyim yoktur. 3 aylıktan küçük çocuklarda KLAMOKS ES ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Vücut Ağırlığı (kg)	90/6.4 mg/kg/gün dozajını sağlayan KLAMOKS ES miktarı
8	Günde iki kez 3.0ml
12	Günde iki kez 4.5ml
16	Günde iki kez 6.0ml
20	Günde iki kez 7.5ml
24	Günde iki kez 9.0ml
28	Günde iki kez 10.5ml
32	Günde iki kez 12.0ml
36	Günde iki kez 13.5ml



KLAMOKS ES 600mg/42.9 mg oral süspansiyon diğer amoksisilin-klavulanat süspansiyonlarıyla aynı miktarda klavulanik asit (potasyum tuzu olarak) içermez.

KLAMOKS ES 600mg/42.9 mg oral süspansiyon, her 5 ml'de 42.9 mg klavulanik asit içerirken, KLAMOKS-BID 200/28 mg Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz her 5 ml'de 28.5 mg klavulanik asit, KLAMOKS-BID Fort 400/57 mg Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz ise her 5 ml'de 57 mg klavulanik asit, içerir. Bu nedenle, KLAMOKS-BID 200/28 mg Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz ve KLAMOKS-BID Fort 400/57 mg Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz, KLAMOKS ES 600 mg/42.9 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz yerine kullanılmamalıdır çünkü bu ürünler birbirlerinin yerine kullanılamaz.

#### **Uygulama şekli:**

Gastrointestinal intoleransı en aza indirmek için KLAMOKS ES yemeğe başlamadan hemen önce alınmalıdır.

Tedavi, gözden geçirilmeden 14 günden fazla uzatılmamalıdır.

Tedavi parenteral olarak başlatılıp bir oral preparat ile sürdürülebilir.

Kullanmadan önce oral süspansiyon iyice çalkalanmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Kreatinin klerensi 30ml/dak veya üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 30ml/dak altında olan çocuklarda KLAMOKS ES kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliğinde doz dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır; karaciğer fonksiyonları düzenli aralıklarla izlenmelidir. Doz önerisinde bulunmaya temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Yukarıda belirtilen pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bilgileri pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevinin izlenmesi yararlı olabilir.



### 4.3. Kontrendikasyonlar

KLAMOKS ES, penisilinler ve sefalosporinler gibi beta-laktamlara karşı aşırı duyarlılık geçmişi olan hastalarda kontrendikedir.

KLAMOKS ES, KLAMOKS ES ile ilişkili sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu geçmişi olan hastalarda kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KLAMOKS ES ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesinin varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır. Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık (anafilaktik) reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır. Alerjik bir reaksiyon meydana gelmesi halinde, KLAMOKS ES tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedaviye başlanmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar adrenaline acil durum tedavisi gerektirir. Entübasyon da dahil olmak üzere oksijen, intravenöz steroidler ve hava yolu kontrolü gerekebilir.

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

Mikotik veya bakteriyel patojenler ile süperenfeksiyonların olasılığı tedavi sırasında unutulmamalıdır. Süperenfeksiyonların meydana gelmesi durumunda (genelde *Pseudomonas* veya *Candida* dahil), ilaç kesilmeli ve/veya uygun bir tedavi başlatılmalıdır. Psödomembranöz kolit, amoksisilin/potasyum klavulanat dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlar ile bildirilmiş olup, şiddetli hafif ila yaşamı tehdit edici düzeyde değişiklik göstermiştir. Bu nedenle, antibakteriyel ajanların uygulanmasından sonra diyare görülen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir.

Genel olarak KLAMOKS ES iyi tolere edilir ve antibiyotiklerin penisilin grubunun düşük toksisite özelliğine sahiptir. Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer fonksiyonları ve hematopoetik fonksiyonlar dahil olmak üzere organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilir.

KLAMOKS ES ve oral antikoagülan kullanan bazı hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama (INR değerinde yükselme) bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete





edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gereklidir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürürebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir.

KLAMOKS ES karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtisi gösteren hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda, KLAMOKS ES dozu, bozukluğun derecesine göre ayarlanmalıdır (*bkz. bölüm 4.2*).

Azalmış idrar çıkışı olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalüri olasılığın azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilebilir (*bkz. bölüm 4.9*).

KLAMOKS ES, her 5 mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

KLAMOKS ES, aspartam (fenilalanin kaynağı) içerdiğinden, fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

KLAMOKS ES sükroz (granül pudra şekeri) içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktöz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **Probenesid**

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin KLAMOKS ES ile birlikte kullanımı amoksisilin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, klavulanatı etkilemez.

##### **Allopurinol**

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve KLAMOKS ES'in birlikte kullanımına ait veri yoktur.

##### **Oral kontraseptifler**

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi KLAMOKS ES, barsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

##### **Oral antikoagülanlar**



Literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve amoksisilin tedavisi verilen bazı hastaların INR değerinde seyrek olarak yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Eğer bu birlikte kullanım gerekli ise, KLAMOKS ES kullanımını veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle izlenmelidir.

#### Metotreksat

Penisilinler metotreksat atılımını azaltabilir ve bu da toksisitede potansiyel bir artışa neden olur.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Yukarıda verilen bilgiler pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

KLAMOKS ES, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir (*bkz. bölüm 4.5*). Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, KLAMOKS ES'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

##### **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*).

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, KLAMOKS ES'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin



artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlara insanlarda uygulanan dozun 10 katı dozda) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, KLAMOKS ES teratojenik etki göstermemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

KLAMOKS ES'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabileceği ile ilgili bilgilendirilmelidir (*bkz. bölüm 4.8*).

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Çok yaygın görülenlerden seyrek görülenlere kadar, istenmeyen etkilerin görülme sıklığını saptamak için geniş çaplı klinik çalışmaların verileri kullanılmıştır. Diğer istenmeyen etkilere (1/10.000'den az görülenler) ait sıklıklar pazarlama sonrası verilere göre saptanmıştır ve gerçek bir sıklıktan çok raporlama oranına dayanmaktadır.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$

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

Çok seyrek  $< 1/10.000$

Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).



## **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Mukokutanöz kandidiazis

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni.

Çok seyrek: Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (*bkz. bölüm 4.4*).

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü trombositopenik purpura ve eozinofili

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vaskülit.

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı ve baş dönmesi

Seyrek: Ajitasyon, anksiyete, davranış değişiklikleri, zihin bulanıklığı, konfüzyon, sersemlik, insomnia

Çok seyrek: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülziyonlar. Konvülziyonlar renal fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek doz alanlarda görülebilir.

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Eğer gastrointestinal reaksiyonlar görülürse, KLAMOKS ES yemek başlangıcında alınarak bunlar azaltılabilir

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü

Çok seyrek: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil). Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması.

Çocuklarda çok seyrek olarak dişlerde yüzeysel renk değişimleri olduğu bildirilmiştir. Genellikle fırçalama ile giderildiğinden, iyi bir ağız hijyeni ile diş rengi değişimi engellenebilir.

## **Hepato-bilier bozukluklar**





Yaygın olmayan: Beta laktam sınıfı antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış görülmüştür; ancak bu bulguların önemi bilinmemektedir.

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık. Bu olaylar diğer penisilin ve sefalosporinlerle bildirilmiştir.

Hepatik olaylar çoğunlukla erkeklerde ve yaşlılarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedavi ile ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Bulgu ve belirtiler genellikle tedavi sırasında veya tedavi kesildikten kısa bir süre sonra görülür; ancak bazı durumlarda tedavi kesildikten birkaç hafta sonrasına kadar fark edilmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşümlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve son derece seyrek olmakla birlikte bu duruma bağlı ölüm bildirilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da hepatik etki potansiyeline sahip ilaçları aynı anda alan hastalarda görülmüştür.

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit ve akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP).

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: Hematüri

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, kristalüri (bkz. bölüm 4.9).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir.

Gastrointestinal semptomlar semptomatik olarak ve su ile elektrolit dengesine dikkat edilerek tedavi edilebilir.

Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. bölüm 4.4).



KLAMOKS ES dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Zehir kontrol merkezinde yapılan 51 pediyatrik hastanın katıldığı prospektif bir çalışma amoksisilin 250 mg/kg'dan daha düşük aşırı dozlarının anlamlı klinik belirtilerle ilişkili olmadığını ve midenin yıkanmasını gerektirmediğini göstermiştir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01C R02

Etki mekanizması

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

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

Klavulanik asitin KLAMOKS ES formülasyonlarındaki varlığı, amoksisilini beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve amoksisilin etki spektrumunu amoksisilin, penisilin ve sefalosporinlere normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir. Böylece KLAMOKS ES geniş spektrumlu bir antibiyotik ve beta-laktamaz inhibitörünün özelliklerine sahip olur.

Farmakodinamik etkiler:

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

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



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

#### Genellikle duyarlı türler

##### Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

*Bacillus anthracis*

*Enterococcus faecalis*

*Listeria monocytogenes*

*Nocardia asteroides*

*Streptococcus pneumoniae*\*†

*Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı)\*

*Streptococcus agalactiae*\*†

*Streptococcus pyogenes*\*† ve diğer beta hemolitik streptokoklar\*†

*Streptococcus viridans* grubu

*Streptococcus saprophyticus* (metisiline duyarlı)

Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

##### Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Bordetella pertussis*

*Haemophilus influenzae*<sup>1</sup>

*Haemophilus parainfluenzae*

*Helicobacter pylori*

*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Posteurella multocida*

*Vibrio cholera*

##### Diğer

*Borrelia burgdorferi*

*Leptospira icterohaemorrhagiae*

*Treponema pallidum*



Anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

*Clostridium* türleri

*Peptococcus niger*

*Peptostreptococcus magnus*

*Peptostreptococcus micros*

*Peptostreptococcus* türleri

Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides* türleri

*Capnocytophaga* türleri

*Eikenella corrodens*

*Fusobacterium nucleatum*

*Fusobacterium* türleri

*Porphyromonas* türleri

*Prevotella* türleri

Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Klebsiella* türleri

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Proteus* türleri

*Salmonella* türleri

*Shigella* türleri

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

*Corynebacterium* türleri

*Enterococcus faecium*<sup>A</sup>





## Doğası gereği dirençli organizmalar

### Aerobik-Gram-negatif mikroorganizmalar

*Acinetobacter* türleri

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* türleri

*Hafnia alvei*

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* türleri

*Pseudomonas* türleri

*Serratia* türleri

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Yersinia enterocolitica*

### Diğer mikroorganizmalar

*Chlamydomphila pneumoniae*

*Chlamydomphila psittaci*

*Chlamydia* türleri

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma* türleri

<sup>A</sup> Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık

<sup>B</sup> Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir.

<sup>1</sup> Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir.

<sup>2</sup> Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

KLAMOKS ES'in her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen ayrışır. İki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. Amoksisilin/klavulanik asit absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir.



Oral uygulamayı takiben amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık % 70 oranında serumda serbest halde bulunur. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi ( $T_{maks}$ ) her durumda yaklaşık bir saattir.

Aşağıda, pediyatrik hastalara her 12 saatte bir 45 mg/3.2 mg/kg olarak uygulanan KLAMOKS ES için farmakokinetik parametreler yer almaktadır.

Formülasyon	$C_{maks}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{maks}^*$ (saat)	EAA ( $\mu\text{g.sa/L}$ )	$T_{1/2}$ (saat)
12 saatte bir 45 mg/kg AMK ve 3.2 mg/kg KA olarak uygulanan KLAMOKS ES	<b>Amoksisilin</b>			
	15.7 $\pm 7.7$	2.0 (1.0-4.0)	59.8 $\pm 20.0$	1.4 $\pm 0.35$
	<b>Klavulanik asit</b>			
	1.7 $\pm 0.9$	1.1 (1.0-4.0)	4.0 $\pm 1.9$	1.1 $\pm 0.29$
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik Asit *Ortanca				

Amoksisilin/klavulanik asit ile elde edilen amoksisilin ve klavulanik asit serum konsantrasyonları, amoksisilin ve klavulanik asitin tek başlarına oral yolla verilmesi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerlik göstermektedir.

#### Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitinin % 25 ve toplam plazma amoksisilinin % 18 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde 0.3 - 0.4 l/kg ve klavulanik asitte 0.2 / l / kg dolayındadır.

İntravenöz uygulamadan sonra safra kesesinde, abdominal dokularda, deri, yağ, kas dokularında, sinoviyal ve peritoneal sıvılarda, safra ve iltihapta hem amoksisilin hem de klavulanik asit bulunmuştur. Amoksisilin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, bileşenlerden herhangi biri için ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir. Anne sütünde eser miktarda klavulanik asit de saptanabilmektedir (*bkz. bölüm 4.6*).



Hem amoksisilin hem de klavulanik asitin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.6).

#### Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık % 10-25'i oranında inaktif penisiloik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda geniş oranda 2,5-dihidro-4-(2 hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asit ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olarak, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

#### Eliminasyon:

Amoksisilin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir, buna karşılık klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır.

Amoksisilin/klavulanik asitin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 l/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir KLAMOKS tabletinin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilin yaklaşık % 60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık % 40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin idrarla atılım miktarının % 50-85 ve klavulanik asitin % 27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki azalma, amoksisilin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeylerinin sürdürülmesini sağlamalıdır (bkz. bölüm 4.2).

##### Karaciğer yetmezliği:



Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz dikkatle belirlenmeli ve karaciğer işlevleri düzenli aralıklarla izlenmelidir.

#### Yaş:

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklarda aynıdır. Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevinin izlenmesi yararlı olabilir.

#### Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan amoksisilin/klavulanik asit uygulamasından sonra cinsiyetin amoksisilin ya da klavulanik asitin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

KLAMOKS ES ya da bileşenleriyle karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik asit anhidr (pH ayarlayıcı)

Sodyum benzoat

Mikrokristalin selüloz+Sodyum CMC

Sodyum sitrat dihidrat (pH ayarlayıcı)

Ksantan zankı

Kolloidal anhidr silika

Silikon dioksit

Ahududu esansı

Aspartam (E951)

Granül pudra şekeri (sükroz)





## 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## 6.3. Raf mr

24 ay

## 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oral süspansiyon tozu iyice kapatılmış ambalajı içinde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

Kullanıma hazırlanan süspansiyon buzdolabında (2-8°C) saklanmalı ve 14 gün içinde kullanılmalıdır.

## 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, HDPE opak beyaz kapak ile kapatılmış 125 mL ve 160 mL kapasiteli 100 mL ve 150mL işaretili amber renkli Tip III cam şişede, 2,5 – 5 mL işaretili polietilen kaşık ve kullanma talimatı ile ambalajlanarak sunulmaktadır.

## 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının kontrolü Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

### KLAMOKS ES süspansiyonun hazırlanması:

KLAMOKS ES toz halindedir, bu yüzden ilk önce sulandırmak gerekir.

KLAMOKS ES'i sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. KLAMOKS ES 600 mg/42.9 mg Oral süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar su ekleyiniz ve tozu süspansiyon haline getirmek için şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir.)





2. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.
3. Kalan suyu (1/2) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve **şişe** yeniden **çalkalayınız**.
4. Süspansiyon 5 mL'lik ölçü kaşığı ile uygulanabilir.



Her dozdan önce şişe

Kullanım sonrası şişe

KLAMOKS ES 600 mg/42.9 mg Oral Süspansiyon'un rengi, kullanımı sırasında hafifçe sararma gösterebilir. Bu durumun ilacın etkililiği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Eğer KLAMOKS ES'i 2 yaşından küçük bir çocuğa verecekseniz, süspansiyonu vermeden hemen önce su kullanarak çalkalayıp seyreltebilirsiniz. Seyreltilmiş süspansiyonu saklamayınız.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

34440 Beyoğlu-İSTANBUL

## 8. RUHSAT NUMARASI

244/100



## **9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk Ruhsat Tarihi: 24.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

