KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAVUNAT® pediatrik 125 mg+31,25 mg/5 mL oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Amoksisilin trihidrat 871 mcg/mg (%5 eksez doz içerir) (125 mg amoksisiline eşdeğer)	150,65 mg
Potasyum klavulanat : syloid (1:1) (%5 eksez doz içerir) (31,25 mg klavulanik asite eşdeğer)	78,55 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz.
Sarımsı beyaz renkte, homojen frambuaz kokulu toz
Sulandırıldığında sarımsı-beyaz renkli, frambuaz kokulu homojen bir süspansiyon oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

KLAVUNAT, aşağıdaki sistemlerde amoksisiline dirençli beta laktamaz üreten suşların neden olduğundan şüphelenilen bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir. Diğer durumlarda sadece amoksisilin düşünülmelidir.

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): Tekrarlayan tonsillit, akut bakteriyel sinüzit, akut otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar pnömoni ve bronkopnömoni, toplum kökenli pnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: Sistit, üretrit, piyelonefrit ve kadın genital sistem enfeksiyonları, gonore.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Özellikle selülit, hayvan ısırmaları.
- Dental Enfeksiyonlar: Yaygın selülit ile birlikte şiddetli diş apseleri.
- Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Özellikle osteomiyelit

KLAVUNAT'a duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.
Duyarlı organizmaların listesi Farmakolojik Özellikleri/Mikrobiyoloji bölümünde verilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Amoksisiline duyarlı organizmaların KLAVUNAT'a duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte, neden olduğu karma enfeksiyonlar KLAVUNAT ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotiğin ilave edilmesini gerektirmez.

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 KLAVUNAT 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 KLAVUNAT'ın 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).

Yetişkinler ile 40 kg ve üstü çocuklar için KLAVUNAT'ın bu formu aşağıda önerilen dozlarda verildiğinde 1500 mg amoksisilin/375 mg klavulanik asit toplam günlük dozu sağlamaktadır. 40 kg altı çocuklarda KLAVUNAT'ın bu formu aşağıda önerilen dozlarda verildiğinde 2400 mg amoksisilin/600 mg klavulanik asit maksimum günlük dozunu sağlamaktadır. Eğer günlük daha yüksek amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasından kaçınmak için başka bir KLAVUNAT formunun seçilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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

<u>Yetişkinler ve 40 kg veya üzerinde olan çocuklar</u>
Her bir seferinde 500 mg/125 mg doz olacak şekilde günde 3 kez.

<u>< 40 kg olan çocuklarda</u>
Üçe bölünmüş dozlar halinde 20 mg/5 mg/kg/gün ile 60 mg/15 mg/kg/gün arasında belirlenen doz.

Çocuklar KLAVUNAT tabletleri veya süspansiyonları ile tedavi edilebilir. 6 yaş ve altı çocuklar tercihen süspansiyon ile tedavi edilmelidir.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 40 mg/10 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili KLAVUNAT 4:1 formülasyonları için klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için KLAVUNAT 4:1 formülasyonları hakkında klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Günde 3 kez alınır. Tedavi süresi, endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

Süspansiyon Hazırlanması:

Sulandırılmış Süspansiyonun Son Hacmi	Dolum Ağırlığı	Sulandırmak İçin İlave Edilecek Su Hacmi
100 mL	11 g	91 mL

Klavunat 125 mg + 31,25 mg / 5 mL oral süspansiyon hazırlamak için önce gerekli su miktarının yaklaşık 2/3'ü koyularak, şişe iyice çalkalanmalıdır. İlk sulandırılışta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendirilmelidir. Daha sonra kalan su miktarı şişe üzerindeki sulandırma çizgisine kadar doldurulup yeniden çalkalanmalıdır.

Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Hekimin her uygulama için önerdiği miktarda ilaç, şişe ile birlikte bulunan 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanılarak hastaya verilir.

Sulandırılmamış toz 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.
Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2-8 °C) saklanmalı ve 10 gün içinde kullanılmalıdır.

Buzluğa koyulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klirensi (CrCl) 30 mL/dak üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur.
Kreatinin klirensi (CrCl) 30 mL/dak altında olan çocuklarda KLAVUNAT kullanımı tavsiye edilmemektedir çünkü doz ayarlaması için herhangi bir öneri mevcut değildir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde KLAVUNAT kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır ve hepatik fonksiyon düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4.). Henüz doz ayarlamasına temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
2 yaşın altındaki çocuklarda günde 40 mg/10 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili KLAVUNAT 4:1 formülasyonları için klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için KLAVUNAT 4:1 formülasyonları hakkında klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

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

KLAVUNAT, diğer beta-laktam ajanlara karşı (örn. Sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. Anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde KLAVUNAT'a bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
KLAVUNAT ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin veya diğer beta-laktam ajanlarına 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 kütanöz advers reaksiyonlar dahil) rapor edilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bknz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse KLAVUNAT tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES), daha çok amoksisilin/klavunat alan çocuklarda raporlanmıştır (bknz. Bölüm 4.8). DIES, alerjik cilt ve solunum semptomlarının yokluğunda, uzun süreli kusmanın (ilaç kullanım'dan 1-4 saat sonra) önde gelen semptomu olduğu alerjik bir reaksiyondur. Diğer başka semptomları; karın ağrısı, diyare, hipotansiyon veya nötrofilik lökositozdur. Şoka kadar ilerleyen şiddetli vakalar görülmüştür.

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

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

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

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

Amoksisilin ile eş zamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını arttırabilir.

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 KLAVUNAT tedavisinin sonlandırılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale gelir.

Amoksisilin/klavulanik asit, karaciğer bozukluğu kanıtı olan hastalarda dikkatle 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 vakalarda 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 ilaçları kullananlarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar değişebilir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözlendiğinde, amoksisilin/klavulanik asit 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 fonksiyon dahil organ sistem fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi tavsiye edilir.

KLAVUNAT 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 sürdürebilmek için oral antikoagülasyon dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz, böbrek bozukluğunun derecesine uygun şekilde ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Çıkan idrar miktarı azalmış hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri (akut böbrek hasarı dahil) 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 4.8 ve 4.9).

Amoksisilinle tedavi sırasında idrarda glukozun arandığı testler yapıldığında, enzimatik glukoz oksidaz yöntemleri kullanılmalıdır, çünkü enzimatik olmayan yöntemlerde yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.
KLAVUNAT'daki klavulanik asit, varlığı, kırmızı hücre membranlarınca IgG ve albüminin spesifik olmayan bağlanmasına neden olarak yalancı pozitif Coombs testine yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit alan ve daha sonra *Aspergillus* enfeksiyonunun bulunmadığı saptanan hastalarda Bio-Rad Laboratuarları Platelia *Aspergillus* EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratuarları Platelia *Aspergillus* EIA testi ile *Aspergillus*-dışı polisakkaridler ve polifuranozlar arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle amoksisilin/klavulanik asit alan hastalardaki pozitif test sonuçları dikkatli yorumlanmalı ve başka tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid:
Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin KLAVUNAT ile birlikte kullanımı amoksisilinin kan seviyelerinin artışıyla ve kanda bulunma süresinin uzamasıyla sonuçlanabilir.

Allopurinol
Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve KLAVUNAT'ın birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Oral kontraseptifler
Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi KLAVUNAT, bağırsak florasını etkileyebilir. Bu durum östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

Oral antikoagülanlar:
Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri aralarında herhangi bir etkileşim raporlanmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşın, literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinde yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer birlikte kullanım gerekli ise, amoksisilin 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 metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu durum toksisitede potansiyel bir artışa neden olabilir.

Mikofenolat mofetil:
Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin artı klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin (MPA) doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel metabolit mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri doğru şekilde temsil etmeyebilir. Bu nedenle, mikofenolat mofetil dozunda bir değişiklik, greft fonksiyon bozukluğuna ilişkin klinik kanıt yokluğunda normalde gerekli olmamalıdır. Bununla birlikte, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa süre sonra yakın klinik takip yürütülmelidir.

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)
Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi KLAVUNAT, bu durum 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 dolaylı olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler, artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir.

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

Laktasyon dönemi
KLAVUNAT'ın 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/Fertilite
Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlar) üzerinde yapılan reprodüktif çalışmalarda KLAVUNAT teratojenik etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
KLAVUNAT'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Buna karşın, araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örneğin; alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler
En çok bildirilen advers ilaç reaksiyonları ishal, bulantı ve kusmadır.

KLAVUNAT 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥ 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 ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama[1]

Bağışıklık sistemi hastalıkları[8]
Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vasküliti

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Aseptik menenjit, geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülziyonlar[2],

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor: Kounis sendromu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Diyare, bulantı [2] kusma
Yaygın olmayan: hazımsızlık

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit [3] (pseudomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil)
Siyah tüylü dil (Dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması.)
Dişte renk değişikliği[9]
İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES)
Akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar
Çok seyrek: AST ve/veya ALT değerlerinde yükselme [4]
Hepatit [5] ve kolestatik sarılık [5].

Deri ve derialtı doku hastalıkları[6]
Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker
Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit, akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP)[1], eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), lineer Ig A hastalığı gibi cilt reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, kristalüri[8] (akut böbrek hasarı dahil)

[1] bkz. Bölüm 4.4

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

[3] Psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4).

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

[5] Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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

[7] bkz. Bölüm 4.9

[8] bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4

[9] 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 açıkca görülebilir. Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4.).

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Amoksisilinin çoğunlukla 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.

KLAVUNAT dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapotik grup: Beta-laktamaz inhibitorlerini 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 amoksisilinin aktivitesinin spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

Klavulanik asit yapısal olarak penisilinlerle ilişkili bir beta laktamdır. Bazı beta laktamaz enzimlerini inaktive ederek amoksisilinin inaktivasyonunu önler. Tek başına klavulanik asit klinik olarak faydalı antibakteriyel etki göstermez.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:
Minimum inhibisyon konsantrasyonu üzerindeki zamanın (T>MİK) amoksisilinin etkililiğinin majör belirleyici faktörü olduğu düşünülmektedir.

Direnç mekanizmaları
Amoksisilin/klavulanik aside direnç için başlıca iki mekanizma şunlardır:

- Kendileri klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta laktamazlar tarafından inaktivasyon (B, C, D sınıfları dahil).
- Penisilin bağlayıcı proteinlerin değişmesi (antibakteriyel ajanın hedefine yönelik afinitesini azaltır).

Bakterinin impermeabilitesi veya atım pompası mekanizmaları özellikle gram-negatif bakterilerde bakteriyel dirence yol açabilir veya neden olabilir.

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

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (mcg/mL)	
	Duyarlı	Dirençli
Haemophilus influenzae	≤0,001[1]	> 2[1]
Moraxella catarrhalis	≤1[1]	>1[1]
Staphylococcus spp	Dipnotlara bakınız [2a,3a,3b,4]	Dipnotlara bakınız [2a,3a,3b,4]
Enterococcus spp[7]	≤4[1,5]	>8[1,5]
Streptokok grup A, B, C, G[2b]	Dipnotlara bakınız [2b]	Dipnotlara bakınız [2b]
Streptococcus pneumoniae[8]	≤0,5[1, 6]	>1[1, 6]
Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında enterobacterler	≤32[1]	>32[1]
Gram-negatif anaeroblar	≤4[1]	>8[1]
Gram-pozitif anaeroblar *(Clostridioides difficile hariç)*	≤4[1]	>8[1]
Türle ilişkisi olmayan kesim noktaları	≤2[1]	>8[1]
Viridans grubu streptokoklar[8]	Dipnotlara bakınız[2a,9]	Dipnotlara bakınız[2a,9]
Pasteurella multocida	≤1[1]	>1[1]
Burkholderia pseudomallei	≤0,001[1]	>8[1]

[1]Duyarlılık testi amacına yönelik olarak, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/L'ye sabitlenmiştir.
[2a] Tablodaki kesim noktaları değerleri benzilpenisilin kesim noktalarını temel almaktadır. Duyarlılık çıkarımı benzilpenisiline duyarlılık temelinde yapılır.

[2b] Streptokok grup A, B, C ve G'nin penisiline duyarlılığı çıkarımında, benzilpenisiline duyarlılık temel alınmaktadır (menenjit dışındaki endikasyonlarda) ama streptokok grup B için fenoksimetilpenisilin ve izoksazolpenisilin buna istisnadır.

[3a]Stafilokokların çoğu penisilinaz üretir ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin'e dirençli kılar. Testte benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlı bulunan stafilokoklar, tüm penisilinlere duyarlı olarak bildirilebilir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı olan stafilokoklar, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, izoksazolilpenisilinlere (oksasillin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin) ve nafsiline duyarlıdır. Oral ajanlar için, enfeksiyon bölgesinde yeterli maruziyetin sağlanmasına özen gösterilmelidir. Sefoksitine dirençli olan stafilokoklar tüm penisilinlere dirençlidir.

[3b] Koagülaz negatif stafilokokların çoğu penisilinaz üretirler ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin'e dirençli kılar. Güncel olarak hiçbir yöntem, koagülaz negatif stafilokoklarda penisilinaz üretimini güvenilir bir şekilde saptayamamaktadır, ancak yukarıda söz edildiği üzere gibi sefoksitin ile metisiline direnç saptanabilir.

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

[5]Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin duyarlılığı (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan) çıkarımı ampisilin temel alınarak yapılabilir. Ampisiline direnç E. faecalis'te yaygın değildir (MİK ile doğrulayın), ancak E. faecium'da yaygındır.

[6]Beta-laktam direnç mekanizmalarını dışlamak için oksasilin 1 µg disk tarama testi veya benzilpenisilin MİK testi kullanılmalıdır. Tarama negatif olduğunda (oksasilin inhibisyon zonu ≥20 mm veya benzilpenisilin MİK ≤ 0.06 mg/L), klinik kesim noktaları mevcut olan tüm beta-laktam ajanları, daha fazla test yapılmadan duyarlı olarak bildirilebilir.

[7]Enterokoklardaki aminopenisilin kesim noktaları, intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Oral uygulama sadece üriner sistem enfeksiyonlarında geçerlidir.

[8]Beta-laktamaz inhibitörü eklenmesi ek klinik yarar sağlamaz.

[9]Benzilpenisilin (MİK veya disk difüzyon), viridans grubu streptokoklarda beta-laktam direncini taramak için kullanılabilir. Tarama negatif olarak kategorize edilen izolatların, klinik kesim noktalarının listelendiği beta-laktam ajanlara duyarlı olduğu bildirilebilir. Tarama pozitif olarak 12 sınıflandırılan izolatlar, her bir ajana duyarlılık açısından test edilmelidir. Benzilpenisilin taraması negatif izolatlar için (MİK ≤0.25 mg/L), benzilpenisilin veya ampisilin temel alınarak duyarlılık çıkarımı yapılabilir. Benzilpenisilin taraması pozitif izolatlar için (MİK >0.25 mg/L), duyarlılık çıkarımı için ampisilin temel alınır.

Direnç prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgi istenir. Gerektiğinde 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 *Staphylococcus saprophyticus* (metisiline duyarlı) Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Capnocytophaga spp.* *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* *Neisseria gonorrhoeae* Anaerobik mikroorganizmalar *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* türleri *Bacteroides 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 mikroorganizmalar
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Acinetobacter* türleri *Citrobacter freundii* *Enterobacter* türleri *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* türleri

Pseudomonas türleri *Serratia* türleri *Stenotrophomonas maltophilia* <u>Diğer mikroorganizmalar</u> *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:

<u>Emilim:</u>

KLAVUNAT'ın her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiye olurlar. İki bileşen de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur. Oral uygulamanın ardından amoksisilin ve klavulanik asidin biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir. Her iki bileşenin plazma profilleri benzerdir ve her bir durumda doruk plazma konsantrasyonuna (Tmaks) yaklaşık 1 saatte ulaşırlar.

Sağlıklı gönüllülerde aç karnına amoksisilin/klavulanik asit (875/125 mg tabletin günde iki kere) uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmiştir.

Ortalama (± SD) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etken madde(ler)	Doz (mg)	C_{maks} (mcg/mL)	T_{maks}* (sa)	EAA (0-24 sa) (mcg.sa/mL)	$T_{1/2}$ (sa)
Amoksisilin					
AMK/KA 875mg/125mg	875	11,64±2,78	1,5 (1-2,5)	53,52 ±12,31	1,19±0,21
Klavulanik asit					
AMK/KA 875mg/125mg	125	2,18±0,99	1,25 (1-2)	10,16±3,04	0,96±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 verilişi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerlik göstermektedir.

Dağılım:
Toplam plazma klavulanik asitinin yaklaşık %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanmaktadır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde yaklaşık 0,3-0,4 L/kg ve klavulanik asit için yaklaşık 0,2 L/kg'dır.

İntravenöz uygulama sonrası safra kesesinde, abdominal dokularda, deride, yağda ve kas dokularında, sinoviyal, peritoneal sıvılarda, safra ve iltihapta hem amoksisilin hem de klavunanik asit bulunmuştur. Amoksisilinin 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 plasental 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 büyük oranda metabolize olur, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

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

Eş zamanlı 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 asidin toplam serum klirensi de azalır. İlaç klirensindeki azalma amoksisilin için, amoksisilinin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılmasından dolayı, klavulanik asitten daha belirgindir.
Bu nedenle böbrek yetmezliğinde dozlar amoksisilinin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeyinin sürdürülmesini sağlamalıdır. (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz dikkatli bir şekilde belirlenmeli ve düzenli aralıklarla karaciğer işlevleri takip edilmelidir.

Yaş:
Amoksisilinin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklar ile erişkinlerde aynıdır. Preterm yenidoğanlar dahil) yaşamın ilk haftasındaki çok küçük çocuklarda uygulama zaman aralığı, renal eliminasyon yolunun olgunlaşmamış 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:
Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan amoksisilin/klavulanik asit uygulamasından sonra, amoksisilin ve klavulanik asidin farmakokinetikleri üzerinde cinsiyetin belirgin bir etkisi görülmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik öncesi veriler, güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve üreme toksisitesine 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.

Amoksisilin/klavulanik asit ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Hidroksipropil metil selüloz
Syloid Type AL–1 (silikon dioksit)
Ksantan gum
Sodyum sakkarin
Ahududu aroması
Kolloidal silikon dioksit

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.
6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmadan önce 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız. Süspansiyon hazırlandıktan sonra buzdolabında (2-8°C) 10 gün saklanabilir. Dondurulmamalıdır. Nem çekeceğinden, şişelerin ağzı kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, plastik kapak ile kapatılmış, üzerinde 100 mL seviye çizgisi bulunan cam şişede, 5 mL işaretli kaşık ölçek 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

<u>KLAVUNAT süspansiyonun hazırlanması</u>:

KLAVUNAT toz halindedir, bu yüzden ilk önce sulandırmak gerekir.

KLAVUNAT'ı sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. KLAVUNAT Pediatrik 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 sulandırılışta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.
3. Kalan suyu (1/2) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve şişeyi yeniden çalkalayınız.
4. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı 5 mL'lik ölçü kaşığını kullanarak hastaya veriniz.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız. Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. ve TİC. A.Ş.
Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

188/69

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.1998
Ruhsat yenileme tarihi: 03.10.2006

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

…/…/….