KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CROXİLEX 1.2 g IV Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakon steril toz olarak; 1000 mg amoksisiline eşdeğer 1060,22 mg amoksisilin sodyum, 200 mg klavulanik asite eşdeğer 238,30 mg potasyum klavulanat içerir.

Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde ml başına 50 mg amoksisiline eşdeğer 53,011 mg amoksisilin sodyum ve 10 mg klavulanik asid'e eşdeğer 11,915 mg potasyum klavulanat içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz veya infüzyonluk çözelti için toz ve çözücüsü
CROXİLEX renksiz cam flakonda hemen hemen beyazımsı tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 . Terapötik endikasyonlar

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

CROXİLEX yetişkinlerde ve çocuklarda, aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1):

- Şiddetli kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları: Örn: mastoidit, peritonsiller enfeksiyonlar, epiglotit ve ciddi sistemik belirti ve semptomların eşlik ettiği sinüzit gibi),
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri (Yeterli tanı),
- Toplum kökenli pnömoni,
- Sistit,
- Pyelonefrit
- Özellikle selülit olmak üzere deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, hayvan ısırıkları, selülitin yayılmasıyla birlikte şiddetlenen diş apsesi ,
- Kemik ve eklem enfeksiyonları, özellikle osteomyelit,
- İntra-abdominal enfeksiyonlar,

- Kadın genital enfeksiyonları,

Yetişkinlerde, majör cerrahi prosedürlerle ilişkili enfeksiyonlara karşı profilaksi örneğin aşağıdakileri içerenler:

- Gastrointestinal sistem
- Pelvik kavite
- Baş ve boyun
- Safra yolu cerrahisi

4.2 . Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Bireysel bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen CROXİLEX dozunda aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve bunların antibakteriyel maddelere karşı olası duyarlılıkları (bölüm 4.4'e bakınz)
- Enfeksiyonun ciddiyeti ve enfeksiyon yeri
- Aşağıda gösterilen hastanın yaşı, kilosu ve böbrek fonksiyonu.

CROXİLEX'in alternatif sunumlarının (örneğin, daha yüksek amoksisilin dozları ve/veya farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları sağlayanlar) kullanımı gerektiği gibi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Bu amoksisilin/klavulanik asit infüzyonluk çözelti tozu, aşağıda önerildiği gibi uygulandığında toplam günlük 3000 mg amoksisilin ve 600 mg klavulanik asit dozu sağlar. Daha yüksek bir günlük amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasını önlemek için amoksisilin/klavulanik asit alternatif bir intravenöz formülasyonun seçilmesi önerilir.

Yetişkinler ve 40 kg'ın üzerindeki çocuklarda:
Endike olduğu enfeksiyonların tedavisinde, 8 saatte bir 1000mg/200mg CROXİLEX verilir.

Cerrahi profilaksisinde:

1 saatten kısa süren cerrahi müdahaleler için anestezi indüksiyonu sırasında önerilen doz 1000 mg/200 mg ila 2200 mg CROXİLEX'tir. 1 saatten uzun süreli cerrahi müdahalelerde önerilen doz, anestezinin indüksiyonunda verilen 1000 mg/200 mg ila 2000 mg/200 mg'dır ve 24 saat içinde 1000 mg/200 mg'lık 3 doza kadar verilebilir. Operasyondan sonra enfeksiyon belirtileri ile karşılaşıldığında, intravenöz veya oral dozla tedavi sürdürülür.

Uygulama şekli:

CROXİLEX intravenöz kullanım içindir. CROXİLEX intramusküler uygulama için uygun değildir.

CROXİLEX ambalajında yer alan çözücüde (20 ml enjeksiyonluk su) çözdürülür ve bunu takiben 3-4 dakika süreyle doğrudan damara veya serum setinin lastik tüpüne enjekte edilir veya 30 ila 40 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır. CROXİLEX'in geçimli olduğu intravenöz infüzyon çözeltileri ve bu çözeltilerdeki stabilite süreleri Bölüm 6.6'da verilmiştir.

3 aydan küçük bebeklere CROXİLEX sadece infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

CROXİLEX tedavisi, intravenöz formülasyonla başlatılıp uygun görüldüğü durumlarda uygun oral formuyla sonlandırılabilir.

Tedavi süresi hastanın cevabına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn. osteomiyelit) daha uzun süreli tedavi gerektirir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tedavi, yeniden bir tetkik yapılmadan 14 günden fazla sürdürülmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi (CrCl) 30 mL/dak.'dan yüksek olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Erişkinler ve 40 kg'ın üzerindeki çocuklarda:

Kreatinin klerensi : 10-30 mL/dk	Tedaviye 1000 mg / 200 mg CROXİLEX ile başlanır ve bu tedaviye 12 saatte bir 500 mg / 100 mg CROXİLEX uygulanarak devam edilir.
Kreatinin klerensi < 10 mL / dk	Tedaviye 1000 mg / 200 mg CROXİLEX ile başlanır ve bu tedaviye 24 saatte bir 500 mg / 100 mg CROXİLEX uygulanarak devam edilir.

Hemodiyaliz hastaları	Tedaviye 1000 mg / 200 mg CROXİLEX ile başlanır ve bu tedaviye 24 saatte bir 500 mg / 100 mg CROXİLEX uygulanarak devam edilir. Diyaliz hem amoksisilin hem klavulanik asit serum konsantrasyonlarını düşürdüğünden diyaliz uygulamasından sonra ek olarak 500 mg / 100 mg CROXİLEX uygulanmalıdır.

40 kg'ın altındaki çocuklarda:

Kreatinin klerensi: 10 ila 30 mL/dk.	Her 12 saatte bir 25 mg / 5 mg/kg
Kreatinin klerensi < 10 mL /dk.	Her 24 saatte bir 25 mg / 5 mg/kg
Hemodiyaliz hastaları	Her 24 saatte bir 25 mg / 5 mg /kg. Diyaliz hem amoksisilin hem klavulanik asit serum konsantrasyonlarını düşürdüğünden diyaliz uygulamasından sonra ek olarak 12.5 mg / 2.5 mg/kg CROXİLEX uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve hepatik fonksiyonlar belirli aralıklar ile izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
40 kg'ın üzerindeki çocuklarda erişkinler için belirtilen dozlar uygulanır.

40 kg'ın altındaki çocuklarda:

- 3 ay ve üzeri çocuklarda tavsiye edilen doz 8 saatte bir 30 mg/kg*'dır.
- 3 ay veya 4 kg'ın altındaki çocuklarda tavsiye edilen doz 12 saatte bir 30 mg/kg*'dır.

*: 30 mg CROXİLEX, 25 mg amoksisilin ve 5 mg klavulanik asit içerir.

Geriyatrik popülasyon:
Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, penisilinlere ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi

birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Geçmişinde diğer beta-laktam antibiyotiklerine (ör. sefalosporin, karbapenem ya da monobaktam) karşı ani ve şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu (ör. anafilaksi) göstermiş olan hastalarda
- Geçmişinde amoksisilin/klavulanik aside veya penisilin tedavisine bağlı sarılık/ hepatik yetmezlik hikayesi olan hastalarda kontrendikedir. (bölüm 4.8'e bakınız).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CROXİLEX ile tedaviye başlanmadan önce geçmişte penisilin, sefalosporin veya diğer beta-laktam antibiyotiklerine karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatle sorgulanmalıdır (bölüm 4.3 ve 4.8'e bakınız).

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi ve bazen ölümcül 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 (bölüm 4.8'e bakınız). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse amoksisilin/klavulanik asit tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES), daha çok amoksisilin/klavunat alan çocuklarda raporlanmıştır. (bölüm 4.8'e bakınız). DIES, alerjik cilt ve solunum semptomlarının yokluğunda, uzun süreli kusmanın (ilaç kullanımından 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.

Amoksisiline duyarlı organizmanın/organizmaların enfeksiyona neden olduğu bilindiği durumlarda, ulusal kılavuzlar doğrultusunda amoksisilin/klavulanik asitin amoksisilin ile değiştirilmesi düşünülmelidir.

Şüpheli patojenlerin, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta-laktamazlar tarafından aracılık edilmeyen beta laktam antibiyotiklerine karşı dirençli olma riski bulunduğu durumlarda, CROXİLEX kullanımı uygun değildir. T>MİK için spesifik bir bilgi bulunmadığından ve oral formları için karşılaştırılabilir veriler sınırda olduğundan, CROXİLEX'in (ilave amoksisilin olmaksızın) penisilin-dirençli *S.Pneumoniae* tedavisinde kullanımı uygun değildir.

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan veya yüksek doz ilaç kullanan hastalarda konvulsiyonlar görülebilir(bölüm 4.8'e bakınız).

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

CROXİLEX ile tedavi sırasında allopurinol ile eş zamanlı kullanım alerjik cilt reaksiyonlarının görülmesini arttırabilir.

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

Tedavinin başlangıcında püstüler ile birlikte ateşli yaygın eritem görülmesi akut generalize egzantemöz püstülozis'in (AGEP) bir semptomu olabilir (bölüm 4.8'e bakınız). Bu reaksiyonların ortaya çıkması CROXİLEX'in kesilmesini gerektirir ve sonraki amoksisilin uygulamaları kontrendikedir.

CROXİLEX, hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8'e bakınız).

Hepatik olaylar daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun tedavi süresiyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda çok seyrek olarak bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda, belirti ve semptomlar tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Ancak semptomlar bazı durumlarda tedavinin kesilmesinden birkaç hafta sonraya kadar belli olmaz. Bu semptomlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve çok nadir durumlarda ölüm vakaları raporlanmıştır. Bunlar neredeyse her zaman altta yatan ciddi hastalıkların olduğu veya potansiyel hepatik etkisi olduğu bilinen ilaçların eş zamanlı kullanıldığı durumlarda meydana gelmiştir (bölüm 4.8'e bakınız).

Amoksisilin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel etkin maddelerde antibiyotikle bağlantılı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edecek kadar ağıra kadar değişebilmektedir. (bölüm 4.8'e bakınız). Dolayısıyla, herhangi bir antibiyotik uygulaması sırasında ya da sonrasında ishal gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Antibiyotikle bağlantılı kolit oluştuğunda amoksisilin/klavulanik asit derhal kesilmeli, bir hekime danışılmalı ve uygun tedaviye başlanılmalıdır. Bu durumda antiperistaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavilerde böbrek, karaciğer ve hematopoetik fonksiyonlar dahil organ sistem fonksiyonlarının periyodik olarak kontrolü önerilir.

Amoksisilin/klavulanik asit uygulanan bazı hastalarda protrombin zamanında uzama seyrek olarak bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlemesi gerekir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (bölüm 4.5 ve 4.8'e bakınız).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Çıkan idrar miktarı azalmış hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalürisi (akut böbrek hasarı dahil) görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilir. Mesane kateteri bulunan hastalarda, kateterin açık olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bölüm 4.8 ve 4.9'a bakınız).

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

CROXİLEX'deki klavulanik asit, IgG ile albüminin non-spesifik biçimde alyuvar zarına bağlanmasına neden olarak Coombs testinde yanlış pozitif sonuca yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit ile tedavi edilen hastalarda, Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia *Aspergillus* EIA (enzim–immunoassay) testinin kullanılmasıyla, hastalarda *Aspergillus* infeksiyonu bulunmaksızın, pozitif test sonuçları rapor edilmiştir. *Non-Aspergillus* polisakkaritler ve polifuranozlar ile Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia *Aspergillus* EIA testleri arasında çapraz-reaksiyonlar bildirilmiştir. Bundan dolayı, amoksisilin/klavulanik asit alan hastalarda elde edilen pozitif test sonuçları dikkatlice yorumlanmalı ve diğer teşhis yöntemleri ile doğrulanmalıdır.

Bu ürün flakon başına yaklaşık 2,74 mmol (63,02 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu ürün flakon başına yaklaşık 1 mmol (39 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antikoagülanlar
Uygulamada, oral antikoagülanlar ile penisilin antibiyotikler, herhangi bir etkileşim bildirimi olmaksızın yaygın şekilde kullanılmaktadır. Buna karşılık literatürde, asenokumarol ya da varfarin almakta olan ve bir kür amoksisilin reçetelenmiş hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oranda artış vakaları vardır. Birlikte uygulanmaları zorunlu olduğunda protrombin zamanı ya da uluslararası normalleştirilmiş oran dikkatle izlenerek amoksisilin eklenmeli ya da kesilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlama yapılması da gerekebilir (bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız).

Metotreksat
Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu da toksisitede potansiyel bir artışa neden olur.
Probenesid
Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesid ile birlikte kullanım amoksisilinin kan seviyelerinde artmaya ve kanda bulunma süresinde uzamaya neden olabilir.

Mikofenolat mofetil
Mikofenolat mofetil alan hastaların amoksisilin ve klavulanik asit başlanıldıktan sonra, aktif metabolit olan mikofenolik asidin (MFA) doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50 azalma bildirilmiştir. Doz öncesi seviyesinde değişiklik, toplam MFA maruziyetindeki değişiklikleri doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Bu nedenle, greft fonksiyon bozukluğunun klinik bulgusu olmadığında, mikofenolat mofetilin dozunda değişiklik yapılması normalde gerekli değildir. Fakat, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa bir süre sonra yakından klinik izlem yapılmalıdır.

Allopurinol
Amoksisilin tedavisi esnasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bölüm 5.3 – Klinik öncesi güvenlilik verileri'ne bakınız).
Gebelik döneminde amoksisilin/klavulanik asit kullanımı ile ilgili sınırlı veriler insanlarda konjenital malformasyon riskini arttırdığına işaret etmemektedir.
Preterm, fetal membran yırtılması olan kadınlarda yapılan bir çalışmada amoksisilin/klavulanik asidin profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekrolize enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
CROXİLEX'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. Sensitizasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Emzirme döneminde, amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite:
Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
CROXİLEX'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvulsiyonlar) oluşabileceği ile ilgili bilgilendirilmelidirler (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler
En yaygın rapor edilen istenmeyen etkiler diyare, bulantı ve kusmadır.

Bu advers reaksiyonlar, amoksisilin/klavulanik asid ile yapılan klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası verilerden elde edilip, aşağıda listelenen MedDRA sistem organ sınıfı kullanılarak sıralanmıştır

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:
Çok yaygın ≥1/10
Yaygın ≥1/100 ila <1/10
Yaygın olmayan ≥1/1.000 ila <1/100
Seyrek ≥1/10.000 ila <1/1.000
Çok seyrek <1/10.000
Bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın:	Mukokütanöz kandidiyaz
Bilinmiyor:	Duyarlı olmayan organizmaların üremesi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek:	Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni.
Bilinmiyor:	Geri dönüşümlü agranülositoz, hemolitik anemi, kanama ve protrombin zamanında uzama (bölüm 4.4'e bakınız).

Bağışıklık sistemi hastalıkları: (bkz.Bölüm 4.3. ve 4.4.)

Bilinmiyor:	Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum-hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vasküliti.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan:	Baş dönmesi, baş ağrısı
Bilinmiyor:	Konvulsiyonlar (bölüm 4.4'e bakınız), aseptik menejit

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor:	Kounis sendromu

Vasküler hastalıklar:

Seyrek:	Enjeksiyon yerinde tromboflebit

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, sindirim güçlüğü

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz.Bölüm 4.4.)), akut pankreatit, ilaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES)

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan: Beta-laktam antibiyotikler ile tedavi edilen hastalarda AST ve/veya ALT değerlerinde orta derecede artış görülür; fakat bunun önemi bilinmemektedir.

Bilinmiyor: Hepatit ve kolestatik sarılık rapor edilmiştir. Bunlar diğer penisilin ve sefalosporinler ile bildirilmiştir. (bkz.Bölüm 4.4.)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri, kaşıntı, ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, bülloz eksfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) (bölüm 4.4' bakınız). Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Lineer Ig A hastalığı

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir. (bkz.Bölüm 4.4.)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri (akut böbrek hasarı dahil) (bölüm 4.9'e bakınız)

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).

4.6. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri ve bulguları:
Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ve elektrolit dengesinin bozulması görülebilir. Amoksisilin ile bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan kristalüri görülmüştür (bölüm 4.4'e bakınız).

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda veya yüksek doz ilaç kullanan hastalarda konvulsiyonlar görülebilir.

Çoğunlukla yüksek doz amoksisilinin intravenöz yoldan uygulanmasından sonra mesane kateterlerinde çökelme bildirilmiştir. Kateterin açık olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

Zehirlenme tedavisi:
Gastrointestinal semptomlar, semptomatik olarak ve su/elektrolit dengesine dikkat edilerek tedavi edilebilir.

CROXİLEX dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Penisilin – beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu
ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması
Amoksisilin, bakteri hücre duvarının önemli bir yapısal parçası olan bakteriyel peptoglikanın biyosentez yolağında yer alan bir veya birden çok enzimi (penisilin bağlayan protein PBP'ler) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotiği). Peptidoglikan sentez inhibisyonu, genellikle hücre lizisi ve ölümle sonuçlanan hücre duvarı zayıflamasına neden olmaktadır.

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

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktamdır. Bazı beta-laktamaz enzimlerini etkisiz hale getirerek amoksisilinin inaktive olmasını engeller. Klavulanik asit tek başına klinik olarak anlamlı antibakteriyel etkinliğe sahip değildir.

Direnç mekanizması
Amoksisilin/klavulanik asite direnç iki ana mekanizma ile gerçekleşir:

- B, C ve D sınıfı dahil klavulanik asit ile inhibe edilmeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon

- Antibiyotiğin hedefine yönelik afinitesinin azalmasına neden olan PBP değişimi.

Bakterinin geçirmezliği ya da efluks pompa mekanizması, özellikle gram-negatif bakterilerde, bakteriyel dirence neden olabilir veya direnci arttırabilir.

Sınır Değerleri

EUCAST'ın (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi) amoksisilin/klavulanik asit için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sınır değerleri

Organizma	Duyarlılık sınır değerleri (mcg/mL)		
	Duyarlı	Orta Dereceli	Dirençli
Haemophilus influenzae[1]	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus [2]	≤ 2	-	> 2
Koagülaz-negatif stafilokok[2]	≤ 0.25		> 0.25
Enterococcus[1]	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤ 0.25	-	> 0.25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	> 8
Gram-negatif anaeroblar[1]	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitif anaeroblar[1]	≤ 4	8	> 8
Türle ilgisi olmayan[1]	≤ 2	4-8	> 8

1 Raporlanan değerler amoksisilin konsantrasyonlarıdır. Duyarlılık testi için, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/L'de sabitlenmiştir.

2 Raporlanan değerler oksasilin konsantrasyonlarıdır.

3 Tablodaki sınır değerlerinde ampisilinin sınır değerleri baz alınmıştır..

4 Direnç sınır değerinin 8 mg/L'den büyük olması direnç mekanizmalarına sahip tüm izolatların dirençli olmasını sağlar.

5 Tablodaki sınır değerlerinde benzilpenisilinin sınır değerleri baz alınmıştır.

Direnç prevelansı, coğrafik olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilmektedir ve özellikle de ciddi enfeksiyonların tedavisinde direnç ile ilgili yerel bilgi istenir. Gerektiğinde, lokal direnç prevalansının antibiyotiğin bazı tip enfeksiyonlarda kullanımının şüpheli olduğu durumlarda uzman tavsiyesi araştırılmalıdır.

Yaygın olarak duyarlı türler

Gram-pozitif aeroblar:

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus (*metisilin-duyarlı)[b]

Koagülaz-negatif stafilokok (metisiline duyarlı)
Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae[1]

Streptococcus pyogenes ve diğer beta-hemolitik streptokoklar

Viridans grubu streptokok
Gram negatif aeroblar:

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae[2]

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae[c]

Pasteurella multocida

Anaerobik mikro-organizmalar:

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella *spp.*

Kazanılmış direncin problem oluşturabileceği türler

Gram pozitif aeroblar:

Enterococcus faecium [a]

Gram negatif aeroblar:
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Doğal olarak dirençli organizmalar

Gram-negatif aeroblar:

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar:

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

a Kazanılmış direnç mekanizması yokluğunda doğal olarak orta dereceli duyarlıdır.

b Bütün metisilin dirençli stafilokoklar, amoksisilin/klavulanik asite karşı dirençlidir.

c Amoksisiline dirençli beta-laktamazlar tarafından aracılı olmayan tüm suşlar amoksisilin/klavulanik asite karşı dirençlidir.

1 amoksisilin/klavulanik asit bu formunun, penisiline karşı dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* tedavisinde kullanımı uygun olmayabilir (bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

2 AB'deki bazı ülkelerde %10'dan fazla sıklıkta duyarlılığı azalmış olan suşlar bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Amoksisilin/klavulanik asitin sağlıklı gönüllülere 500 mg/100 mg ya da 1000 mg/200 mg bolus intravenöz enjeksiyon yoluyla verildiği çalışmaların farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmektedir:

Ortalama (± SD) farmakokinetik parametreler

Bolus intravenöz enjeksiyon

Uygulanan doz	Amoksisilin				
	Doz	Ortalama pik serum konsantrasyonu (mcg/mL)	T 1/2 (saat)	EAA (sa.mg/L)	İdrarda bulunan miktar (%, 0-6 saat)
Amoksisilin/ Klavulanik asit 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amoksisilin/ Klavulanik asit 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Klavulanik asit				
Amoksisilin/ Klavulanik asit 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
Amoksisilin/ Klavulanik asit 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

Dağılım

Toplam plazma klavulanik asitin %25'i ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır. Sanal 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. Amoksisilinin, beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

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

Biyotransformasyon:

Amoksisilin, kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif pensiloik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda geniş oranda metabolize olarak idrar ve feces içinde ve karbon dioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir, buna karşılık klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalar ile atılır.

Amoksisilin/klavulanik asidin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerensi sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L /saattir. 500/100 mg ya da 1000/200 mg tek doz intravenöz bolus enjeksiyon CROXİLEX uygulamasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilinin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asidin %40 ila 65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda 24 saatlik bir dönemde amoksisilinin 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.

Eş zamanlı probenesid kullanılması, amoksisilinin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asitin böbreklerden atılımını geciktirmez (bölüm 4.5'e bakınız).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak Amoksisilin/Klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki azalma, amoksisilinin daha büyük bir bölümünün böbrek

yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilinin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeylerinin sürdürülmesini sağlamalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız).

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

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler
Amoksisilin için zamanın minimum inhibitör konsantrasyon değerinden büyük olması (T>MİK) etkililiğinin majör belirleyicisi olarak kabul edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler farmakoloji, genotoksisite, ve üreme toksisitesi güvenliğine yönelik çalışmalar temelinde insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

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

Amoksisilin/klavulanik asit ya da bileşenleriyle karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Flakonlarda yardımcı madde bulunmamaktadır.

Her bir ampul (çözücü):
Enjeksiyonluk su 20 mL

6.2. Geçimsizlikler

CROXİLEX bölüm 6.6'da bahsedilen ürünler haricinde diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

CROXİLEX kan ürünleri, protein hidrolizatları gibi proteinli sıvılar ya da intravenöz lipid emülsiyonları ile karıştırılmamalıdır.

Aminoglikozidlerin, aminopenisilinlerden herhangi birinin varlığında aktivite kaybı riski nedeniyle, CROXİLEX'in aminoglikozidlerle birlikte reçetelendirildiği durumlarda antibiyotikler ayrı olarak sulandırılmalı ve ayrı olarak uygulanmalıdırlar

CROXİLEX dekstran, glukoz ve bikarbonat içeren infüzyonlar ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4 . Saklamaya yönelik özel uyarılar
Kuru toz 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.5 . Ambalajın niteliği ve içeriği

1000 mL amoksisiline eşdeğer amoksisilin sodyum ve 200 mg klavulanik asite eşdeğer potasyum klavulanat ihtiva eden 25 mL, renksiz, tip 3 cam şişe, kauçuk tıpa ve flip-off aluminyum kapsül içeren primer ambalajının içerisinde ve beraberinde 20 mL çözücü ampul içeren kutularda takdim edilmektedir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Her bir flakon tek kullanım içindir, Kullanılmayan çözeltileri atınız.

Sulandırma işlemleri aseptik koşullarda yapılmalıdır. çözelti kullanılmadan önce partikül içeriği ve çözeltinin rengi kontrol edilmelidir, sadece temiz ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

Enjeksiyon hazırlanmasında ve uygulanmasında dikkat edilecek hususlar
İntravenöz enjeksiyon için çözeltinin hazırlanması:
CROXİLEX 1.2 g IV ambalajında yer alan çözücüde (20 mL enjeksiyonluk su) çözündürülür.

İntravenöz enjeksiyon hazırlandıktan sonra en geç 20 dakika içinde tatbik edilmelidir.

İntravenöz infüzyon için çözeltinin hazırlanması:
CROXİLEX 1.2 g IV, ambalajında yer alan çözücüsünde (20 mL enjeksiyonluk su) çözüldükten sonra bekletilmeden 100 mL infüzyon sıvısına eklenmelidir.

CROXİLEX çoklu doz uygulama için uygun değildir.

TABLO

CROXILEX 1.2g IV Enjeksiyon İçin Toz İçeren Flakon	**(2 - 8°C'de) Stabilite süreleri**	**(25°C oda sıcaklığında) Stabilite süreleri**
%0.9 Sodyum klorür	3 saat	1 saat
Sodyum laktat (M/6)	4 saat	4 saat
Laktatlı Ringer Çözeltisi	2 saat	1 saat
%0.3 Potasyum klorür ve %0.9 Sodyum klorür infüzyon çözeltisi	4 saat	3 saat

Amoksisilin/klavulanik asit, glukoz, dekstran ve bikarbonat içeren infüzyon çözeltilerinde daha az stabiliteye sahiptir. Bu sebeple CROXİLEX'in bu çözeltiler içerisine infüzyon şeklinde verilmemeli, 3-4 dakikayı geçecek bir sürede serum setinin lastik tüpüne enjekte edilme yöntemi ile intravenöz enjeksiyon şeklinde tatbik edilmelidir.

Kullanılmayan antibiyotik çözeltisi atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Faks: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

242/46

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2012
Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ