

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMOKSİNA 1000 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablette;

<u>Etkin Madde Adı</u>	<u>Miktarı</u>	<u>Eksez Doz (%2)</u>
Amoksisilin trihidrat (buzağı kaynaklı) (1.000 mg Amoksisiline eşdeğer)	1.148 mg	22,96 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 20,0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ya da beyazımsı renkli, iki yüzü çentikli, oblong tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

AMOKSİNA, yetişkinler ve çocuklardaki aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Akut otitis media
- Akut streptokokkal tonsillit ve farenjit
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi
- Toplum kökenli pnömoni
- Akut sistit
- Gebelikte asemptomatik bakteriüri
- Akut piyelonefrit
- Tifo ve paratifoid ateş
- Selülite ilerleyen dental abseler
- Protez eklem enfeksiyonları
- Peptik ülserde Helicobacter pylori eradikasyonu
- Lyme hastalığı
- Endokardit profilaksisi

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusundaki resmi kılavuza dikkat edilmelidir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Tek bir enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılacak AMOKSİNA dozu seçilirken aşağıdakiler hesaba katılmalıdır:

- Beklenen patojenler ve antibakteriyel ajanlara olan muhtemel duyarlılıklar
- Enfeksiyonun şiddeti ve bölgesi
- Hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu (aşağıda gösterildiği gibi).

Tedavi süresi, enfeksiyon tipi ve hastanın cevabı ile belirlenmeli ve genellikle mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Bazı enfeksiyonlar uzun süreli tedavi gerektirir.

#### **Yetişkinler ve çocuklar ≥40 kg:**

<i>Endikasyon*</i>	<i>Doz*</i>
Akut bakteriyel sinüzit	Her 8 saatte bir 250 mg ila 500 mg veya her 12 saatte bir 750 mg ila 1.000 mg Ciddi enfeksiyonlar için her 8 saatte bir 750 mg ila 1.000 mg
Gebelikte asemptomatik bakteriüri	
Akut piyelonefrit	
Selülit ile yayılan diş absesi	
Akut sistit	Akut sistit bir gün için günde iki kez 3.000 mg ile tedavi edilebilir.
Akut otitis media Akut streptokokal tonsillit ve farenjit Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Her 8 saatte bir 500 mg, her 12 saatte bir 750 mg ila 1.000 mg Ciddi enfeksiyonlar için 10 gün boyunca her 8 saatte bir 750 mg ila 1.000 mg
Toplum kökenli pnömoni	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1.000 mg
Tifo ve paratifoid ateş	Her 8 saatte bir 500 mg ila 2.000 mg
Protez eklem enfeksiyonları	Her 8 saatte bir 500 mg ila 1.000 mg
Endokardit profilaksisi	2.000 mg oral yolla, tek doz prosedürden 30 ila 60 dakika önce
<i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonu	Bir proton pompası inhibitörü (örn. omeprazol, lansoprazol) ve bir başka antibiyotik (örn. klaritromisin, metronidazol) ile birlikte 7 gün boyunca günde iki kez 750 mg ila 1.000 mg.
Lyme hastalığı	Erken evre: 14 gün boyunca maksimum 4.000 mg/gün'e kadar bölünmüş dozlar şeklinde, her 8 saatte bir 500 mg ila 1.000 mg (10 ila 21 gün) Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca maksimum 6.000 mg/gün'e kadar bölünmüş dozlar şeklinde her 8 saatte bir 500 mg ila 2.000 mg.
*Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir.	

#### **<40 kg ağırlığındaki çocuklar**

Çocuklar AMOKSİNA tablet veya süspansiyon ile tedavi edilebilir. Altı aylıktan küçük çocuklar için AMOKSİNA süspansiyon önerilir. 40 kg veya daha ağır olan çocuklara yetişkin dozu reçete edilmelidir.

#### *Önerilen dozlar:*

<b>Endikasyon<sup>+</sup></b>	<b>Doz<sup>+</sup></b>
Akut bakteriyel sinüzit	Bölünmüş dozlar şeklinde 20 ila 90 mg/kg/gün*
Akut otitis media	
Toplum kökenli pnömoni	
Akut sistit	
Akut pyelonefrit	

Selülit ile yayılan diş absesi	
Akut streptokokal tonsillit ve farenjit	Bölünmüş dozlar şeklinde 40 ila 90 mg/kg/gün *
Tifo ve paratifoid ateş	Üç bölünmüş doz şeklinde 100 mg/kg/gün
Endokardit profilaksisi	50 mg/kg oral yolla, tek doz prosedürden 30 ila 60 dakika önce
Lyme hastalığı	Erken evre: 10 ila 21 gün boyunca üç bölünmüş doz şeklinde 25 ila 50 mg/kg/gün. Geç evre (sistemik tutulum): 10 ila 30 gün boyunca üç bölünmüş doz şeklinde 100 mg/kg/gün.
+Her endikasyon için resmi tedavi kılavuzlarına dikkat edilmelidir. *İki kez günlük doz rejimleri sadece doz üst sınırda olduğunda dikkate alınmalıdır.	

### **Yaşlılarda**

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

### **Uygulama şekli:**

AMOKSİNA oral kullanım içindir.

AMOKSİNA absorpsiyonu gıda ile bozulmaz.

AMOKSİNA, oral yoldan bir bardak su ile yutularak kullanılır.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

##### Böbrek yetmezliği:

GFR (mL/dak)	Yetişkinler ve çocuklar $\geq 40$ kg	Çocuklar $< 40$ kg <sup>#</sup>
<b>30'dan büyük</b>	Ayarlama gerekmemektedir.	Ayarlama gerekmemektedir.
<b>10 ila 30</b>	Günde iki kez maksimum 500 mg	Günde iki kez 15 mg/kg verilir (günde iki kez maksimum 500 mg).
<b>10'dan az</b>	Maksimum 500 mg/gün.	Günde bir kez 15 mg/kg verilir (maksimum 500 mg).
<sup>#</sup> Olguların çoğunda parenteral tedavi tercih edilir.		

##### *Hemodiyaliz alan hastalarda*

Amoksisilin, hemodiyaliz ile dolaşımdan çıkarılabilir.

	<b>Hemodiyaliz</b>
<b>Yetişkinler ve 40 kg üzeri çocuklar</b>	Her 24 saatte bir 500 mg Hemodiyalizden önce ek bir doz 500 mg verilmelidir. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini düzeltmek için, hemodiyaliz sonrası 500 mg'lık başka bir doz uygulanmalıdır.
<b>40 kg'ın altındaki çocuklar</b>	Tek bir günlük doz olarak 15 mg/kg/gün şeklinde verilir (maksimum 500 mg). Hemodiyalizden önce ek bir doz 15 mg/kg verilmelidir. Dolaşımdaki ilaç seviyelerini düzeltmek için, hemodiyaliz sonrası 15 mg/kg'lık başka bir doz uygulanmalıdır.

*Periton diyalizi alan hastalarda*  
Amoksisilin maksimum 500 mg/gün.

Karaciğer yetmezliği:

Bu hastalar için özel bir uyarı bildirilmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Yukarıdaki şemada çocuklar için önerilen dozaj, vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olanlar için uygundur. Vücut ağırlığı 40 kg ve üzerinde olan çocuklara erişkin dozları uygulanmalıdır.

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

**Geriatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

AMOKSİNA, amoksisiline, içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine ve penisiline aşırı duyarlılığı (hipersensitivite) olanlarda kontrendikedir.

Herhangi bir beta-laktam ajana karşı (ör. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) şiddetli ani aşırı duyarlılık reaksiyonu (ör. anafilaksi) hikayesi.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz reaksiyonlar dahil) rapor edilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse amoksisilin tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.**

İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES)

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

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Amoksisilin ile tedaviye başlanmadan önce penisilinlere, sefalosporinlere veya diğer beta-laktam ajanlara karşı önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı dikkatlice soruşturulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu tip reaksiyonların penisiline karşı hipersensitivite öyküsü bulunan bireylerde ve atopik kişilerde görülmesi daha muhtemeldir. Alerjik bir reaksiyon oluşursa, amoksisilin tedavisi kesilmeli ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

#### Duyarsız mikroorganizmalar

Patojen belgelenmediği ya da duyarlılığının bilinmediği durumlarda ya da patojenin amoksisilin ile tedavisi çok yüksek olasılıkla uygun olmadığı sürece amoksisilin bazı enfeksiyon tiplerinin tedavisi için uygun değildir (bkz. Bölüm 5.1). Bu durum özellikle üriner enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde ve şiddetli kulak, burun, boğaz enfeksiyonları için geçerlidir.

#### Konvülsiyonlar

Renal fonksiyon bozukluğu olan ya da yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda veya predispoze edici faktörleri bulunanlarda (ör. nöbet hikayesi, tedavi edilen epilepsi veya meningeal bozukluklar) konvülsiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

#### Renal bozukluk

Renal bozukluğu olan hastalarda, yetmezliğin derecesine bağlı olarak doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

#### Cilt reaksiyonları

Tedavinin başında püstül ile birlikte ateşli jeneralize eritem oluşması, akut jeneralize ekzantematöz püstülozisin (AEGP, bkz. Bölüm 4.8) bir belirtisi olabilir. Bu reaksiyon amoksisilin kesilmesini gerektirir ve daha sonraki uygulamalar için bir kontraendikasyondur.

Enfeksiyöz mononükleozdan şüphelenildiğinde amoksisilin kullanılmamalıdır, çünkü amoksisilin kullanımını takiben gelişen morbiliform döküntüler bu hastalık ile ilişkilendirilmiştir.

#### Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

Lyme hastalığının amoksisilin ile tedavisinin ardından Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon direkt olarak, Lyme hastalığının bakteriyel nedeni olan *Borrelia burgdorferi* spiroketi üzerine amoksisilin bakterisidal aktivite göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu durumun, Lyme hastalığının antibiyotik ile tedavisinin yaygın ve genellikle kendi kendini kısıtlayan bir sonucu olduğu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

#### Duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalması

Uzun süreli kullanım bazen duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalmasına neden olabilmektedir.

Antibiyotik ile ilişkili kolit hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile bildirilmiştir ve şiddeti hafiften, hayatı tehdit edici şiddete kadar değişebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, herhangi bir antibiyotiğin uygulanması sırasında ya da uygulanmasından sonra diyare gelişen hastalarda bu tanının değerlendirilmesi önemlidir.

Antibiyotik ile ilişkili kolit geliştiği takdirde amoksisilin derhal kesilmeli, bir hekime danışılmalı ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır.

Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

#### Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer ve hematopoetik fonksiyonların dahil olduğu organ sistemi fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve kan sayımında değişimler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

#### Antikoagülanlar

Amoksisilin alan hastalarda nadiren protrombin süresinin uzaması bildirilmiştir. Antikoagülanlar eş zamanlı olarak reçete edildiğinde uygun izleme yapılmalıdır. İstenen antikoagülasyon seviyesini korumak için oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

#### Kristalüri

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)

#### Tanı testleri ile etkileşim

Amoksisilin serum ve idrar düzeylerinde artışın bazı laboratuvar testlerini etkilemesi muhtemeldir. Yüksek idrar düzeylerine bağlı olarak kimyasal metotlarda yanlış okumalar yaygındır.

Amoksisilin tedavisi sırasında idrarda glukoz testi yapılırken, enzimatik glukoz oksidaz metotları kullanılmalıdır.

Amoksisilin varlığı hamile kadınlarda östriol sonuçlarını bozabilir.

Bu tıbbi ürün, her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

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

#### Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir, bu durum toksisite potansiyelinde bir artışa neden olabilir.

#### Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid, amoksisilin renal tübüler sekresyonunu azaltabilir. Probenesid ile birlikte kullanım, amoksisilin kan seviyelerinin artışı ve kanda bulunma süresinin uzamasıyla sonuçlanabilir.

#### Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanılması alerjik deri reaksiyonlarının görülme olasılığını arttırabilir.

### Tetrasiklinler

Tetrasiklinler ve diğer bakteriyostatik ilaçlar amoksisilinin bakterisidal etkileri ile etkileşebilir.

### Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri, etkileşim bildirimi olmaksızın pratikte geniş oranda kullanılmıştır. Bununla beraber, literatürde, asenokumarol ya da varfarin almakta olan ve amoksisilin reçete edilen hastalarda uluslararası normalize edilmiş oranda yükselme vakaları bulunmaktadır. Eğer bu ilaçların birlikte uygulanması gerekli ise amoksisilinin tedaviye eklenmesi veya çıkarılması sırasında protrombin zamanı ya da uluslararası normalize edilmiş oran dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, oral antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz Bölüm 4.4 ve 4.8).

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

Pediyatrik popülasyon: Veri bulunmamaktadır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi B

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

Östrojen/progesteron içeren oral kontraseptiflerin etkisinde azalma meydana getirebileceğinden tedavi sırasında diğer doğum etkili kontrol yöntemlerinin kullanılması da önerilebilir.

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesine ilişkin direkt ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir. Amoksisilinin insanlarda gebelik sırasında kullanımı ile ilgili kısıtlı veriler, konjenital malformasyon riskinde artış göstermemektedir. Amoksisilin, potansiyel yararların tedavi ile ilişkili potansiyel risklere üstün geldiği durumda gebelikte kullanılabilir.

### **Laktasyon dönemi**

Amoksisilin muhtemel sensitizasyon riski ile birlikte küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Bunun sonucu olarak, emzirilen bebekte diyare ve mukoz membranlarda mantar enfeksiyonu gelişebilir ve emzirmenin durdurulması gerekebilir. Amoksisilin yalnızca yetkili hekimin yarar/risk değerlendirmesi sonrasında emzirme döneminde kullanılabilir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Amoksisilinin insanlarda fertilite üzerine etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları fertilite üzerinde etki olduğunu göstermemiştir.

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

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, konvülsiyonlar) meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

En yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları diyare, bulantı ve cilt döküntüleridir. Klinik denemeler ve pazarlama sonrası görülen gözlemlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$  ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$  ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$  ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$  ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok seyrek: Mukokütanöz kandidiyazis

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Hemolitik anemi, geri dönüşümlü trombositopeni, geri dönüşümlü lökopeni (şiddetli nötropeni veya agranülositozis dahil). Kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama (bkz. Bölüm 4.4)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anafilaksi, anjiyonörotik ödem, serum hastalığı ve hipersensitivite vaskülit dahil olmak üzere şiddetli alerjik reaksiyonlar, Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Hiperkinezi, baş dönmesi, konvülsiyonlar (bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Aseptik menenjit

#### **Kardiyak hastalıkları**

Bilinmiyor: Kounis sendromu

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

*Klinik Çalışma Verileri*

\*Yaygın: Bulantı, diyare

\*Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES)

*Pazarlama Sonrası Veriler*

Çok seyrek:

Antibiyotik ile ilişkili kolit (psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil, bkz. Bölüm 4.4),  
Dilde siyah tüylü görünüm

#### **Hepato-bilier hastalıkları**

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık. AST ve/veya ALT'de orta dereceli yükselme

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

*Klinik Çalışma Verileri*



\*Yaygın: Deri döküntüsü  
\*Yaygın olmayan: Ürtiker ve kaşıntı  
Bilinmiyor: Lineer Ig A hastalığı

#### *Pazarlama Sonrası Veriler*

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz ve eksfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi deri reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit  
Bilinmiyor: Kristalüri (akut böbrek hasarı dahil) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

\*Bu advers olayların insidansı, amoksisilin verilen yaklaşık 6.000 erişkin ve pediatrik hastayı içeren klinik çalışmalardan alınmıştır.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### Doz aşımı belirti ve işaretleri

Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve ishal gibi) ve sıvı ve elektrolit dengelerinde bozulma görülebilir. Bazı vakalarda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4). Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ya da yüksek dozla tedavi edilenlerde konvülsiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

##### İntoksikasyonun tedavisi

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

Amoksisilin hemodiyaliz yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Beta laktam antibakteriyeller, penisilinler, geniş spektrumlu penisilinler  
ATC kodu: J01CA04

#### Etki mekanizması

Amoksisilin, bakteriyel hücre duvarının integral bir yapısal bileşeni olan bakteriyel peptidoglikanın biyosentez yolağındaki bir veya daha fazla enzimi (genellikle penisilin-bağlayan protein, PBP olarak bilinen enzimler) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-

laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre duvarının zayıflamasına yol açarak genellikle hücre lizisi ve ölümüyle sonuçlanır.

Amoksisilin, dirençli bakterilerin ürettiği beta-laktamazların degradasyon etkisine duyarlıdır ve dolayısıyla tek başına amoksisilinin aktivite spektrumu, bu enzimleri üreten organizmaları içermemektedir.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) üzerindeki zaman ( $T > MİK$ ), amoksisilinin etkinliğinde majör belirleyici olarak kabul edilmektedir.

#### Direnç mekanizması

Amoksisiline direnç mekanizmaları temel olarak şunlardır:

- Bakteriyel beta-laktamazlar ile inaktivasyon
- PBP'lerde, antibakteriyel ajanın hedefe afinitesini azaltan değişim.

Bakteride impermeabilite ya da efluks pompası mekanizmaları, özellikle gram-negatif bakterilerde, dirence neden olabilmektedir.

#### Limitler

Amoksisilinin, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) versiyon 5.0'daki MİK limitleri aşağıdadır.

Organizma	MİK limiti (mg/L)	
	Duyarlı $\leq$	Dirençli $>$
Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Not <sup>2</sup>	Not <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8
Streptococcus grupları A, B, C, G	Not <sup>4</sup>	Not <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not <sup>5</sup>	Not <sup>5</sup>
Viridans grubu streptococci	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Not <sup>7</sup>	Not <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Gram pozitif anaeroblar, <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup> hariç	4	8
Gram negatif anaeroblar <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Türle ilişkili olmayan limitler <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup>Vahşi tipte Enterobacteriaceae aminopenisilinlere duyarlı olarak kategorize edilmiştir. Bazı ülkeler vahşi tipte *E. coli* ve *P. mirabilis* izolatlarını orta derecede duyarlı olarak kategorize etmeyi tercih etmektedir. Böyle bir durumda MİK limiti olarak  $S \leq 0,5$  mg/L'yi kullanınız.

<sup>2</sup>Stafilokokların çoğu amoksisiline direnç oluşmasına neden olan penisilinaz üretmektedir. Metisiline dirençli izolatlar, birkaç istisna dışında, tüm beta-laktam ajanlara karşı dirençlidir.

<sup>3</sup>Amoksisiline duyarlılık ampisilinden yola çıkılarak bulunabilir.

<sup>4</sup> A, B, C ve G grubu streptokokların penisilinlere duyarlılığı benzilpenisilin

duyarlılığından yola çıkılarak bulunmuştur.

<sup>5</sup>Limitler sadece meningitis olmayan izolatlar için geçerlidir. Ampisiline orta derecede duyarlı olarak kategorize edilen izolatlar için oral amoksisilin tedavisinden kaçınılmalıdır. Duyarlılık ampisilin MİK değerinden yola çıkılarak bulunmuştur.

<sup>6</sup>Limitler intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Beta-laktamaz pozitif izolatlar dirençli olarak raporlanmalıdır.

<sup>7</sup>Beta laktamaz üretenler dirençli olarak raporlanmalıdır.

<sup>8</sup>Amoksisiline duyarlılık benzilpenisilinden yola çıkılarak bulunabilir.

<sup>9</sup>Limitler, vahşi tipte izolatları düşük duyarlılıktaki tiplerden ayırt etmeye yarayan epidemiyolojik kesme değerlerine (epidemiological cut-off values – ECOFFs) dayanmaktadır.

<sup>10</sup>Türlerle ilişkili olmayan limitler en az günde 0,5 g x 3 veya günde 4 dozluk (1,5 ila 2 g/gün) dozlara dayanmaktadır.

Direncin prevalansı coğrafi olarak ve bazı türlerde zamanla değişebilmektedir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisi sırasında yerel direnç bilgisi gerekmektedir. Ajanın yararlılığının en azından bazı enfeksiyon tipleri için şüpheli olduğu yerel direnç prevalansları durumunda uzman görüşüne başvurulmalıdır.

<b>Mikroorganizmaların amoksisiline <i>in vitro</i> duyarlılığı</b>
<b><u>Yaygın olarak duyarlı türler</u></b>
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolitik streptokoklar (Gruplar A, B, C ve G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b><u>Kazanılmış direncin problem olabileceği türler</u></b>
<u>Gram-negatif aeroblar:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> Koagülaz negatif stafilokoklar <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>†</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans grubu streptokoklar
<u>Gram-pozitif anaeroblar:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gram-negatif anaeroblar:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Diğer:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b><u>Kalıtımsal olarak dirençli organizmalar<sup>†</sup></u></b>
<u>Gram-pozitif aeroblar:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>†</sup>
<u>Gram-negatif aeroblar:</u> <i>Acinetobacter</i> spp.

<i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<b>Gram-negatif anaeroblar:</b> <i>Bacteroides</i> spp. ( <i>Bacteroides fragilis</i> 'in birçok suşu dirençlidir).
<b>Diğer:</b> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
† Kazanılmış direnç mekanizması olmaksızın doğal orta derece duyarlılık.
‡ Hemen hemen tüm <i>S.aureus</i> 'lar, penisilinaz üretimi nedeniyle amoksisiline karşı dirençlidir. Ek olarak, tüm metisiline-dirençli suşlar amoksisiline karşı dirençlidir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Amoksisilin, fizyolojik pH'da sulu çözelti içerisinde tümüyle çözünür. Oral yoldan uygulandığında hızlıca ve iyi absorbe olur. Oral alımı takiben amoksisilinin biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir. Pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre ( $T_{maks}$ ) yaklaşık bir saattir.

Sağlıklı gönüllülere aç karnına günde 3 kez 250 mg amoksisilinin uygulandığı bir çalışmanın farmakokinetik sonuçları aşağıda verilmektedir.

$C_{maks}$	$T_{maks}^*$	EAA (0-24s)	$T_{1/2}$
(mcg/mL)	(s)	(mcg.s/mL)	(s)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1-2)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
* Medyan (aralık)			

250 ila 3.000 mg aralığında biyoyararlanım doz ile orantılı olarak lineerdir ( $C_{maks}$  ve EAA olarak ölçülmüştür). Absorpsiyon eş zamanlı gıda alımı ile etkilenmemektedir.

Amoksisilinin uzaklaştırılması için hemodiyaliz kullanılabilir.

#### Dağılım:

Toplam plazma amoksisilininin yaklaşık %18'i proteine bağlanmaktadır ve görünür dağılım hacmi 0,3 ila 0,4 L/kg civarındadır.

İntravenöz uygulamayı takiben amoksisilin, safra kesesi, abdominal doku, deri, yağ, kas dokusu, sinovial ve peritoneal sıvılar, safra ve iltihap içerisinde bulunmuştur. Amoksisilin serebrospinal sıvıda yeterince dağılmamaktadır.

Hayvan çalışmalarından, ilaç türevi materyalin belirgin bir doku tutulumu olduğuna dair kanıt sağlanmamıştır. Amoksisilin, birçok penisilin gibi, anne sütünde tespit edilebilir (bkz. Bölüm 4.6).

Amoksisilinin plasental bariyeri aştığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

#### Biyotransformasyon:

Amoksisilin, başlangıç dozunun %10 ila 25'ine eşdeğer miktarlarda inaktif penisilonik asit olarak kısmen idrar ile atılmaktadır.

#### Eliminasyon:

Amoksisilinin majör eliminasyon yolu böbreklerdir.

Amoksisilinin sağlıklı deneklerde ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama klerensi yaklaşık 25 L/saattir. Amoksisilinin 250 mg veya 500 mg'lık tek doz uygulanmasından sonraki ilk 6 saat süresince yaklaşık %60 ila %70'i değişmeden idrarla atılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, amoksisilinin 24 saatlik bir periyotta idrarla atılımının %50-85 olduğu bulunmuştur.

Eşzamanlı probenesid kullanımı amoksisilinin atılımını geciktirmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mevcut değildir.

#### Yaş:

Amoksisilinin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylık ila 2 yaş arası çocuklar ve daha büyük çocuklar ve yetişkinler için benzerdir. Çok küçük çocuklarda (preterm yenidoğanlar dahil), hayatın ilk haftasında uygulama aralığı, renal eliminasyon yolağının olgunlaşmaması nedeniyle günde iki kezi geçmemelidir. Yaşlı hastaların renal fonksiyonlarında azalma ihtimali olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Renal fonksiyonunun izlenmesi faydalı olabilir.

#### Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadın bireylere oral yoldan amoksisilin uygulanmasını takiben, cinsiyetin amoksisilin farmakokinetiği üzerine belirgin etkisi olmadığı görülmüştür.

#### Renal bozukluk:

Amoksisilinin toplam serum klerensi, renal fonksiyon azaldıkça orantılı olarak azalmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

#### Hepatik bozukluk:

Hepatik bozukluğu olan hastalar dikkatle dozlanmalıdır ve düzenli aralıklarla hepatik fonksiyon takip edilmelidir.

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

Klinik dışı veriler, farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme ve gelişimsel toksisite çalışmalarına dayalı, insanlara özel bir zarar ortaya koymamaktadır.

Amoksisilin ile karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Magnezyum stearat  
Sodyum nişasta glikolat  
Mikrokristalin selüloz

### **6.2. Geçimsizlikler**

Farmasötik açıdan herhangi bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

AMOKSİNA, PVC/Aluminyum folyo, blister ambalajda 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.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No: 5  
Levent, Şişli, İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

173/66

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

İlk ruhsat tarihi: 23.05.1995

Ruhsat yenileme tarihi: 16.03.2010

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**