

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AKLAV BID 625 mg film kaplı tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Amoksisilin.....500 mg (574 mg amoksisilin trihidrat olarak)

Klavulonik asit.....125 mg (149 mg potasyum klavulanat olarak)

Yardımcı madde:

Her tablette:

Kroskarmeloz sodyum.....100.00 mg

Sodyum lauril sülfat.....0.22 mg

Setil alkol.....0.43 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaza yakın, oval, bikonveks, iki taraftan çentikli tablet

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

AKLAV (beta-laktam antibiyotik penisilin ve beta-laktamaz inhibitörü), genel pratikte ve hastanede sıklıkla görülen bakteriyel patojenlere karşı belirgin derecede geniş aktivite spektrumuna sahip bir antibakteriyel ajandır. Klavulanatın beta-laktamazı inhibe edici etkisi amoksisilinin etki spektrumunu diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençli organizmaları da içine alacak şekilde genişletir. AKLAV, aşağıdaki sistemlerde AKLAV'a duyarlı organizmaların neden olduğu bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): Örn. Rekürren tonsillit, sinüzit, otitis media.

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Öm kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar ve bronkopnömoni.

Genito-Üriner Sistem Enfeksiyonları: Örn. Sistit, üretrit, piyelonefrit ve kadın genital enfeksiyonları, gonore,

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Kemik ve Eklem enfeksiyonları: Örn. Osteomiyelit.

Dental Enfeksiyonlar: Dentoalveolar abseler.

Diğerleri: Sepsise bağlı düşük, lohusalık humması, intra-abdominal sepsis.

Duyarlı organizmaların listesi Farmakolojik ÖzelliklerifMikrobiyoloji bölümünde verilmiştir (bknz. Bölüm 5.1).

AKLAV'a duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar⁺:

Hafif ve Orta Şiddetli Enfeksiyonlar: Günde 2 kez 625 mg tablet

Şiddetli Enfeksiyonlar: Günde 2 kez 1 g tablet

Tedaviye parenteral olarak başlanıp oral olarak devam edilebilir.

Dental enfeksiyonlarda doz (ör. Dentoalveolar abseler)

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar⁺: 5 gün günde 2 kez bir AKLAV 625 mg +AKLAV 625 mg ve 1 g tabletleri 12 yaş ve altı çocuklar için uygun değildir.

Uygulama şekli:

Tabletler çiğnenmeden bütün olarak yutulmalıdır. Eğer gerekirse, tabletler ikiye bölünebilir ve çiğnenmeden yutulur.

Gastrointestinal rahatsızlık potansiyelini en aza indirmek için yemek başlangıcında alınmalıdır. AKLAV'ın absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir. Tedavi süresi, tedavi gözden geçirilmeksizin 14 günü aşmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Yetişkinler:

AKLAV 1 g tablet sadece glomerüler filtrasyon oranı >30 ml/dak olan hastalarda kullanılmalıdır.

Hafif yetmezlik (kreatinin klerensi >30 ml/dak)	Orta şiddette yetmezlik (kreatinin klerensi 10-30 ml/dak)	Şiddetli yetmezlik (kreatinin klerensi <10 ml/dak)
---	---	--

Doz ayarlamaya gerek yoktur. (Günde 2 kez bir 625 mg tablet veya günde 2 kez bir 1 g tablet)	Günde 2 kez bir 625 mg tablet 1 g tablet verilmemelidir.	Her 24 saatte bir 625 mg tabletten fazla verilmemelidir.
--	---	--

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

AKLAV 12 yaş altı çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonlar için süspansiyon şeklinde bulunmaktadır. AKLAV süspansiyonlar için prospektüslerine bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Penisilin ve sefalosporinler gibi beta-laktam antibiyotiklerine aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde amoksisilin/klavulanik asit veya penisilin tedavisine bağlı sarılık/hepatik yetmezlik hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AKLAV ile tedaviye başlanılmadan önce geçmişte penisilin, sefalosporin ve diğer allerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır.

Penisilin tedavisindeki hastalarda ciddi ve bazen öldürücü aşırı duyarlılık (anafilaktoid) reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde görülmesi daha olasıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

Ciddi anafilaktik reaksiyonlar hemen adrenalin ile acil tedavi gerektirir. Ayrıca oksijen, intravenöz steroid ve tüp takmayı içeren hava yolu müdahalesi de gerekebilir.

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

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

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

Karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir. AKLAV hepatik yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Seyrek olarak şiddetli olabilen, genellikle geriye dönüşlü kolestatik sarılık bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesinden 6 hafta kadar sonra bulgu ve belirtiler kaybolabilir.

Böbrek yetmezliği olanlarda dozaj, böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır (Bkz. Kullanım Şekli ve Dozu).

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

Tüm antibakteriyel etkin maddelerde antibiyotikle bağlantılı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edecek kadar ağıra kadar değişebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

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.

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

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

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 0.43 mg setil alkol içermektedir, ancak uygulama yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renel tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin birlikte kullanım amoksisilin kan seviyelerinde artmaya ve uzamaya neden olabilir, klavulanatı ise etkilemez.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi esnasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve AKLAV'ın birlikte kullanımına ait veri yoktur.

Oral kontraseptifler

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde de olduğu gibi, AKLAV oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir ve hastalar bu hususta uyarılmalıdır.

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 (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

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

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)

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal/fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

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

Gebelik Dönemi

Preterm, fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, AKLAV'ın profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

AKLAV'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 membranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AKLAV'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, hastalar araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabileceği ile ilgili bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4,8).

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ve $\leq 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 1000 ve $\leq 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ve $\leq 1/1000$

Çok seyrek $\leq 1/10.000$

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Çok seyrek: Geri dönebilen agranülositoz ve hemolitik anemi. Kanama ve protrombin zamanında uzama (bkz.Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Çok seyrek: Geri dönüşümlü hiperaktivite ve konvülsiyonlar. Konvülsiyonlar böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar veya yüksek doz uygulananlarda görülebilir.

Gastrointestinal hastalıklar:

Yetişkinler:

Çok yaygın: Diyare

Yaygın: Bulantı, kusma

Çocuklar:

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma.

Tüm popülasyonlar: Bulantı sıklıkla yüksek oral dozlar ile ilişkilidir. Gastrointestinal reaksiyonlar görülür ise, AKLAV yemek başlangıcında alınarak bunlar azaltılabilir.

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü.

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

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.

Çok seyrek: Hepatit ve kolestatik sarılık rapor edilmiştir, bunlar diğer penisilin ve sefalosporinler ile de bildirilmiştir.

Hepatik olaylar çoğunlukla erkeklerde ve yaşlılarda rapor edilmiştir ve uzun süreli kullanım ile ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadir olarak rapor edilmiştir. Belirti ve semptomlar genellikle tedavi sırasında veya tedavi kesildikten kısa bir süre sonra görülür, ancak bazı durumlarda tedavi kesildikten birkaç hafta sonrasına kadar farkedilmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşümlüdür. Hepatik olaylar şiddetli olabilir ve son derece seyrek olarak ölüm rapor edilmiştir. Bunlar hemen hemen her zaman altta yatan ciddi bir hastalığı olan ya da aynı anda hepatik yan etki potansiyeline sahip ilaçları alan hastalarda görülmüştür.

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ciltte döküntü, pruritus, ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme.

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

Eğer herhangi bir aşırı duyarlılık dermatiti görülürse tedavi kesilmelidir.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, kristalüri (bkz. Doz Aşımı).

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 (TUFAM)'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

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ve elektrolit dengesinin bozulması görülebilir. Gastrointestinal semptomlar, semptomatik olarak ve su/elektrolit dengesine dikkat edilerek tedavi edilebilir. Amoksisilin ile bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan kristalüri görülmüştür. (Bkz. Uyarılar/Önlemler) AKLAV dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel; J01CR02- beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları

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

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktam olup, penisilin ve sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş yelpazedeki beta-laktamaz enzimlerini inaktive eüne yeteneğine sahiptir. Özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkinliği daha düşüktür. Klavulanik asitin AKLAV formülasyonlarındaki varlığı, amoksisilini beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve amoksisilinin etki spektrumunu amoksisilin, penisilin ve sefalosporinlere normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir. Böylece AKLAV geniş spektrumlu bir antibiyotik ve beta-laktamaz inhibitörünün özelliklerine sahip olur. AKLAV geniş bir yelpazedeki organizmalara karşı bakterisid etkilidir.

Bir çok antibiyotiğe direncin nedeni olan bakteriyel enzimler, antibiyotiği, patojen üzerinde herhangi bir etki göstermeden harap ederler. AKLAV'ın içindeki klavulanat, beta-laktam enzimlerini bloke ederek savunma mekanizması oluşturur; bu da vücutta hali hazırda elde edilmiş olan konsantrasyonlarda, organizmaların, amoksisilinin hızlı bakterisid etkisine duyarlı olmasını mümkün kılar.

Klavulanatın kendisi küçük bir antibakteriyel etkiye sahiptir. Bununla birlikte AKLAV'da olduğu gibi amoksisilin ile birlikte kullanıldığında genel kullanımda ve hastanede geniş kullanım bulan, geniş spektrumlu bir antibiyotik oluşturur.

Farmakodinamik etkiler:

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

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

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

Genellikle duyarlı türler

Gram-pozitif aeroblar: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus pyogenes**†, *Streptococcus agalactiae**†, *Streptococcus* türleri (diğer β -hemolitik)*† *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı)*, *Staphylococcus saprophyticus* (metisiline duyarlı), koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı)

Gram-negatif aeroblar: *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio cholera*

Diğer: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*

Gram-pozitif anaeroblar: *Clostridium* türleri, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus* türleri

Gram-negatif anaeroblar: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* türleri, *Capnocytophaga* türleri, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* türleri, *Porphyromonas* türleri, *Prevotella* türleri

Edinilmiş direncin sorun oluşturabileceği türler

Gram-negatif aeroblar: *Escherichia coli**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Klebsiella* türleri, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus* türleri, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri

Gram-pozitif aeroblar: *Corynebacterium* türleri, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae**†, *Viridans grup streptococcus*†

Doğal olarak dirençli organizmalar

Gram-negatif aeroblar: *Acinetobacter* türleri, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* türleri, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Serratia* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*

Diğerleri: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia* türleri, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma* türleri

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: AKLAV'ın her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiyasyon olurlar. İki bileşik de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur.

AKLAV'ın iki bileşeninin farmakokinetikleri birbirine benzer. Oral uygulamadan 1 saat sonra serum doruk seviyelerine ulaşırlar.

AKLAV'ın dozu ikiye katlandığında ulaşılan serum seviyeleri de iki katına çıkar. Klavulanat ve amoksisilin serum proteinlerine bağlanma oranları düşüktür. Her ikisi de %70 oranında serumda serbest halde bulunur.

AKLAV'ın absorpsiyonu yemek başlangıcında alındığında en yüksektir. Gönüllülere açlık durumunda uygulanan AKLAV 500/125 mg tabletlerin farmakokinetikleri karşılaştırılmış (bileşenlerin ayrı ayrı verilmesi ile) ve aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

Ortalama Farmakokinetik Parametreler					
Uygulama	Doz (mg)	C _{maks} (mg/l)	T _{maks} (saat)	AUC (mg.s/l)	T _{1/2} (saat)
Amoksisilin					
AKLAV 500/125mg	500	6.5	1.5	23.2	1.3
Amoksisilin 500mg	500	6.5	1.3	19.5	1.1
Klavulanik Asit					
AKLAV 500/125mg	125	2.8	1.3	7.3	0.8
Klavulanik asit	125	3.4	0.9	7.8	0.7

AKLAV uygulaması ile ulaşılan amoksisilin serum konsantrasyonları, eşit doz amoksisilin yalnız başına oral verilmesi ile elde edilen ile benzer bulunmuştur.

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

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

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

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

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

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

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaş:

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

Cinsiyet:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

AKLAV ya da bileşenleriyle karsinogenesite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat

Talk

Providon (K 25)

Mikrokristalize selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Trietil Sitrat

Etil selüloz

Sodyum lauril sülfat

Setil alkol

Talk

Titanyum dioksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf Ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C 'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Dış kısmında yazı bulunan bir alüminyum folyo (yumuşak) ve iç kısmında bir polietilen kaplamadan oluşan bir damgalı blister Alu /Alu blister ambalajlarda, 10 tablet içeren kutularda sunulmaktadır.

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

Oral kullanım içindir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Berko İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16-18 Ataşehir/İstanbul

0 216 456 65 70 (Pbx)

0 216 456 65 79 (Faks)

info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2021/536

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 25/12/2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ