

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLİACİL 300.000 EÜ/5 ml şurup hazırlamak için kuru toz

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fenoksimetilpenisilin potasyum 300.000 IU

Yardımcı maddeler:

Sukroz	1.509,2 mg
Potasyum sorbat	25 mg
Sodyum benzoat	25 mg
Sodyum siklamat	140 mg
Sodyum sitrat	75 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup hazırlamak için kuru toz

Beyaz, sarımsı beyaz, aromatik meyve kokulu toz

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Tonsillofarenjit (10 gün)
- Fenoksimetilpenisiline duyarlı patojenlerin neden olduğu bronşit, bronkopnömoni, pnömoni, orta kulak enfeksiyonları (Haemophilus influenzae dışında) ve paranasal ve maksiller sinüslerin enfeksiyonları (Haemophilus influenzae dışında).
- Erizipel, erizipeloid ve eritema migrans gibi deri enfeksiyonları, lenf düğümlerinin enflamasyonu (lenfadenit), lenf damarlarının enflamasyonu (lenfanjit).
- Kızıl tedavisi.
- Romatizmal ateş primer tedavisi (10 gün) ve sekonder profilaksisi, endokardit profilaksisi.
- Ağız boşluğu ve dişetlerinin bakteriyel enfeksiyonları: İnflamatuvar enfiltrasyonlar, ikinci ve üçüncü derecede diş çıkartma güçlükleri, antrum fistülü (maksiller sinüse perforasyon), yüksek risk grubu hastalarda (ör. konjenital kalp hastalığı, yapay kalp kapakçığı olanlar, romatizmal endokardit) diş çekimi ve diş-çene cerrahisi sırasında enfeksiyon profilaksisi, virüslerden ileri gelen dişetleri ve ağız mukozasının iltihaplarında (gingivitis, stomatitis) sekonder Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Fenoksimetilpenisilin antibakteriyel aktivitesi hem IU hem de vücut ağırlığına göre tanımlanmıştır. IU ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki aşağıdaki şekildedir:

1 mg fenoksimetilpenisilin (serbest asit) 1.695 IU eşdeğerdir ve

1 mg fenoksimetilpenisilin potasyum 1.530 IU'ya eşdeğerdir.

300.000 IU (1 ölçek yemek kaşığı veya 5 ml CLİACİL şurup) yaklaşık 177 mg fenoksimetilpenisilin veya 196.1 mg fenoksimetilpenisilin potasyuma eşdeğerdir.

Dozaj genellikle aşağıdaki şekilde uygulanır:

Günlük doz, gün içinde eşit aralıklarla genellikle 3-4 doza bölünerek verilir.
(her 6 – 8 saatte bir).

Not: Bütün dozlar fenoksimetilpenisilin (serbest asit) için miligram olarak verilmiştir.

Yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklar:

Enfeksiyonun şiddetine ve bölgesine göre genellikle günde 3 - 4 defa olmak üzere 295 – 885 mg (yaklaşık 0.5 – 1.5 milyon IU) fenoksimetilpenisilin verilir.

Yaş grupları* (veya kg cinsinden vücut ağırlığı)	tek doz (ml) (mg ve ünite cinsinden fenoksimetilpenisilin eşdeğeri)	günlük doz (ml) (mg ve ünite cinsinden fenoksimetilpenisilin eşdeğeri)
Yenidoğanlar ve 12 haftadan küçük bebekler (3 – 5 kg arası)	1,25 ml (44,2 mg veya 75.000 ünite)	3 defa 1,25 ml (=3,75 ml) (132,7 mg veya 225.000 ünite)
12 haftadan 1 yaşına kadar olan bebekler (10 kg'a kadar)	2,5 ml (88,5 mg veya 150.000 ünite)	3 defa 2,5 ml (=7,5 ml) (265,5 mg veya 450.000 ünite)
1 – 2 yaş arası küçük çocuklar (10 – 15 kg arası)	3,75 ml (1,25 ve 2,5 ml şeklinde) (132,7 mg veya 225.000 ünite)	3 defa 3,75 ml (=11,25 ml) (398,2 mg veya 675.000 ünite)
2 – 4 yaş arası küçük çocuklar (15 - 22 kg arası)	5 ml (177 mg veya 300.000 ünite)	3 defa 5 ml (=15 ml) (531 mg veya 900.000 ünite)
4 – 8 yaş arası çocuklar (22 – 30 kg arası)	7,5 ml (2,5 ve 5 ml şeklinde) (265,5 mg veya 450.000 ünite)	3 defa 7,5 ml (=22,5 ml) (796,5 mg veya 1.350.000 ünite)
8 – 12 yaş arası çocuklar (30 kg'dan fazla)	10 ml (2 defa 5 ml olarak) (354 mg veya 600.000 ünite)	3 defa 10 ml (=30 ml) (1.061,9 mg veya 1.800.000 ünite)

* Eğer hastaların yaş grupları ve vücut ağırlıkları net olarak tek bir doz aralığına dahil değilse, vücut ağırlığına göre seçilen doz tavsiye edilir.

Kutu içerisinde, dozlara uygun olarak işaretlenmiş ölçü kaşığı vardır. Tam dolu ölçek 5 ml içermektedir.

Uygulama süresi:

CLİACİL şurup tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateşin primer tedavisinde mutlaka 10 gün kullanılır. Diğer enfeksiyonların tedavisinde genellikle 7 (-10) gün boyunca, hastalığın belirtileri yatıştıktan sonra en az 2- 3 gün daha devam edilmelidir.

Tedavinin süresi mikroorganizmaların duyarlılığına ve klinik tabloya göre değişebilir. Eğer 3 – 4 gün sonra, görülebilir bir terapötik etki yoksa diğer duyarlılık testleri yapılmalıdır ve gerekirse antibiyotik değiştirilir.

Akut otitis medya için tedavi süresi 7-10 gün olarak, komplikasyon riski olan hastalarda tedavi süresi 10-14 gün olarak önerilmektedir.

Akut romatizmal ateş profilaksisinde CLİACİL kullanılacaksa, her gün profilaksi süresince alınmalıdır.

Uygulama şekli:

Şişe, yarısına kadar önceden kaynatılmış, soğutulmuş içme suyu ile doldurulup kuvvetle çalkalanır. Köpük giderildikten sonra şişedeki çizgi hizasına kadar tekrar su doldurulur ve berrak bir çözelti elde edilinceye kadar çalkalanır.

Buzdolabında saklandığında tadını ve aktivitesini 10 gün boyunca korur.

Yemeklerle birlikte alımı emilim oranını düşürebilir. En yüksek orandaki emilimi elde etmek için CLİACİL şurup aç karnına, tercihen yemeklerden 1 saat önce alınmalıdır.

Çocuklarda düzenli kullanımı kolaylaştırmak için yemeklerle birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30-15 ml/dk'ya kadar olan ve 8 saatlik doz aralığı olanlarda fenoksimetilpenisilin dozunun düşürülmesi genellikle gerekli değildir.

Anüri durumunda doz aralığı 12 saate çıkarılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

İlk 3 ayda oral antimikrobiyal ajan kullanımı önerilmez.

12 yaş altındaki çocuklar:

Gebelikte 40 haftayı doldurmuş yeni doğanlarda, büyük infantlarda, küçük çocuklarda ve 12 yaşa kadar olan çocuklarda günlük doz onların vücut ağırlığı ve yaşına göre yaklaşık olarak aşağıda verilmiştir:

Yeni doğan ve 1 aylık bebekler (3-4 kg vücut ağırlığında):

Günlük doz: 45.000 – 60.000 IU/kg vücut ağırlığı, 26,5 – 35,4 mg fenoksimetilpenisilin/kg vücut ağırlığına eşdeğer.

4-12 haftalık infantlar (4-5 kg vücut ağırlığında):

Günlük doz: 40.000 – 64.000 IU/kg vücut ağırlığı, 23,6 – 37,8 mg fenoksimetilpenisilin/kg vücut ağırlığına eşdeğer.

12 hafta – 1 yaş arasındaki infantlar (vücut ağırlığı 10 kg'a kadar)

Günlük doz: Yaklaşık 400.000 – 600.000 IU, 236 – 354 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

1-2 yaş arası küçük çocuklar (10-15 kg vücut ağırlığında)

Günlük doz: Yaklaşık 600.000 – 900.000 IU, 354 – 531 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

2-4 yaş arası küçük çocuklar (15-22 kg vücut ağırlığında)

Günlük doz: Yaklaşık 900.000 – 1.4 milyon IU, 531 – 826 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

4-8 yaş arası çocuklar (22-30 kg vücut ağırlığında)

Günlük doz: Yaklaşık 1.2 – 1.8 milyon IU, 708 – 1.062 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

8-12 yaş arası çocuklar (30 kg'ın üzerindeki vücut ağırlığında)

Günlük doz: Yaklaşık 1.2 – 2.4 milyon IU, 708 – 1.416 mg fenoksimetilpenisiline eşdeğer.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Anafilaktik şok tehlikesi nedeniyle penisilinlere veya CLİACİL şurup içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivitesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Diğer beta laktam antibiyotikleri ile çapraz alerji olasılığı vardır.

Alerjik diyatezi (örn; saman nezlesi, bronşiyal astım) olan hastalarda bu gibi durumlarda ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları riski artar ve bu nedenle CLİACİL dikkatli kullanılmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CLİACİL şurup ve oral kontraseptiflerin eş zamanlı kullanımında; hormonal kontraseptiflerin etkililiğinde göz ardı edilemeyecek bir azalma olur. Bu nedenle hormonal olmayan kontraseptiflerin kullanımı önerilir.

Kusma ve ishal gibi ciddi gastrointestinal bozukluğu olan hastalar fenoksimetilpenisilinle tedavi edilmemelidir; çünkü yeterli emilim garanti edilmemektedir (Bu gibi durumlarda, benzilpenisilin veya başka uygun bir antibiyotik ile parenteral tedavi tavsiye edilir.)

Özellikle uzun süreli ve tekrarlayan CLİACİL kullanımı mikro-organizma direncinde artışa sebep olabilir, süperenfeksiyonlara yol açabilir. Hastanın durumu düzenli aralıklara kontrol edilmelidir. İkincil bir enfeksiyon oluşursa uygun önlemler alınmalıdır.

Kalp bozuklukları veya başka kaynaklı ciddi elektrolit rahatsızlıkları olan hastaların tedavisi sırasında, CLİACİL şurubun potasyum içeriği dikkate alınmalıdır.

Spiroket enfeksiyonlarının tedavisinde; ateş, titreme, baş ağrısı, eklem ağrısı gibi genel semptomların ortaya çıkması ya da kötüleşmesi ile karakterize Herxheimer reaksiyonu meydana gelebilir.

Anafilaktik reaksiyon:

Bir anafilaktik reaksiyon durumunda CLİACİL şurup ile tedavi derhal durdurulmalı ve olağan acil önlemler (örn; antihistaminikler, kortikosteroidler, sempatomimetikler ve gerekirse yardımcı ventilasyon) uygulanmalıdır.

Psödomembranöz enterokolit:

Endikasyona bağı olarak CLİACİL şurup tedavisinin durdurulması düşünölmeli ve gerekirse uygun tedavi hemen başlatılmalıdır (örn; etkililiğı klinik olarak kanıtlanmış spesifik antibiyotik/ kemoterapötik ajanların uygulanması). Peristaltizmi inhibe eden ilaçlar kontrendikedir.

CLİACİL şurup her ölçüğünde (5 ml) 26,2 mg potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

CLİACİL şurup sukroz (5 ml'sinde 1,5 g sukroz) içerdiğinden diabetes mellituslu hastalarda kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün sukroz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliğı problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CLİACİL şurup 5 ml'sinde 25,8 mg sodyum içerir. Bu durum diyetinde tuz kısıtlaması yapılan hastalarda dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid ile birlikte kullanım penisilinlerin renal atılımını azalması sonucu fenoksimetilpenisilinün yükselmiş ve uzamış plazma ve safra seviyelerine sebep olabilir. İndometazin, fenilbutazon, salisilatlar veya sülfonpirazon ile birlikte kullanım yükselmiş veya uzamış serum seviyelerine sebep olabilir.

Bakteriyostatik kemoterapötik ajanlar/ antibiyotiklerle (ör. tetrasiklinler, kloramfenikol veya sülfonamidler) kombine edilirse aktiviteleri azalabilir veya kaybolabilir.

Aminoglikozidlerle (ör. neomisin) intestinal sterilizasyon sırasında veya hemen sonrasında CLİACİL absorbsiyonu azalabilir.

Metotreksat ile penisilinün birlikte kullanımını plazmadaki metotreksat miktarını ve toksik etki potansiyelini artırabilir. Bu nedenle metotreksatın plazma seviyesi takip edilmelidir.

CLİACİL ile oral kontraseptifler eş zamanlı kullanıldığında; hormonal kontraseptiflerin etkinliğinde göz ardı edilemeyecek bir azalma olur. Bu yüzden hormonal olmayan kontraseptif kullanımını önerilir.

Penisilin preparatlarıyla tedavi sırasında, non-enzimatik idrar şeker tayini ve ürobilinojen testleri yanlış sonuç verebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

CLİACİL ile oral kontraseptifler eş zamanlı kullanıldığında; hormonal kontraseptiflerin etkinliğinde göz ardı edilemeyecek bir azalma olur. Bu yüzden hormonal olmayan kontraseptif kullanımını önerilir.

Gebelik dönemi

Fenoksimetilpenisilin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Fenoksimetilpenisilin plasentaya geçer. İnsanlarda bugüne kadar yapılan çalışmalar, fenoksimetilpenisilin fetüs üzerinde herhangi bir zararlı etkisi olmadığını göstermiştir. Deneysel çalışmalarda, embriyotoksitesiteyi gösteren bir bulguya rastlanmamıştır. Doğru endikasyon koymak ve gerekli dikkati göstermek kaydıyla, CLİACİL, risk/yarar açısından değerlendirilerek hamilelikte kullanılabilir.

Fenoksimetilpenisilin teratojenitesi ile ilgili veri yoktur.

Laktasyon dönemi

Fenoksimetilpenisilin anne sütüne geçmektedir. Anne sütündeki konsantrasyonun maksimum seviyesi, maksimum serum konsantrasyonun yaklaşık %50'si kadardır. Laktasyon döneminde kullanılan CLİACİL, infantlarda diyareye ve mukoz membranlarında maya kolonizasyonuna neden olabilir. Emziren annelerde dikkatle kullanılmalıdır

Üreme yeteneği/ Fertilité

Fenoksimetilpenisilin üreme yeteneği/fertilité üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler MedDRA sistemine göre sıralandırılmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: İlacın sebep olduğu aseptik menenjit gelişebilir.

Bilinmiyor: Dirençli bakteri veya mantarlarla süperenfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hemolitik anemi, eozinofili veya mielosüpresyona bağlı olarak meydana gelen granülositopeni şeklinde hematolojik bozukluklar, agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni, eritrosit sayısında azalma gibi bozukluklar gözlenmiştir. Bu değişiklikler geri dönüşümlüdür.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Yaygın: Alerjik reaksiyonlar (ör. deri döküntüleri, kaşıntı, ürtiker). Bunlar çoğunlukla tedavinin kesilmesinin ardından hızla kaybolurlar.

Ancak hızlı ilerleyen tipte bir ürtiker reaksiyonu genellikle gerçek bir penisilin alerjisinin göstergesidir ve tedavinin kesilmesini gerektirir.

Çok seyrek: 6-amino-penisillanik asit grubuna olan duyarlılıktan dolayı meydana gelen ciddi alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. (İlaç ateşi, eklem ağrısı, bronkospazm, çarpıntı, dispne, eozinofili, anjionörotik ödem, larenks ödemi, serum hastalığı, hemolitik anemi, alerjik vaskülit, akut nefrit, Stevens-Johnson Sendromu gibi ciddi büllöz deri reaksiyonları, Lyell Sendromu ve hayatı tehdit edebilecek hipotansiyon gibi) Nadir vakalarda hayatı tehdit edici anafilaktik şok ortaya çıkabilir. Oral uygulamadan sonra intravenöz ve intramusküler

uygulamaya göre daha az sıklıkla ortaya çıkar (bkz. bölüm 4.4). Uygun acil önlemler gerekebilir. İlacın kullanımı durdurulmalıdır.

Bilinmiyor: Spiroket enfeksiyonlarının tedavisi sırasında, ateş, titreme, baş ağrısı ve eklem ağrısı gibi semptomların kötüleşmesiyle karakterize Herxheimer reaksiyonu gözlenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, kusma, karın ağrısı, epigastrium bölgesinde dolgunluk, karın ağrısı, iştah kaybı, şişkinlik, yumuşak dışkı, diyare ve bazen hemorajik. Bu yan etkiler genellikle orta şiddettedir ve tedavi sırasında ya da tedavi kesildikten sonra azalır.

Çok seyrek: Tedavi sırasında veya takip eden haftalarda ağır, sürekli diyare görülen hastalarda, genellikle *Clostridium difficile*'nin neden olduğu psödomembranöz enterokolit olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik tedavisi ile ortaya çıkan bu intestinal inflamatuvar durum, hayatı tehdit edici olabilir (ayrıca bkz. bölüm 4.4), dişlerin renginde hafif bir solukluk gözlenebilir.

Bilinmiyor: Ağızda geçici kuruluk ve tat alma bozukluğu.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüleri (egzantem) ve başta ağız bölgesinde olmak üzere (glossit, stomatit) müköz zarlarda enflamasyon ortaya çıkabilir.

Seyrek: Siyah tüylü dil gelişebilir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit gelişebilir

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'ne (TÜFAM) 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

Fenoksimetilpenisilinin toksisitesi düşüktür ve geniş bir terapötik aralığa sahiptir.

Çoklu terapötik dozun tek seferde oral olarak alımı sonucu, fenoksimetilpenisilinin akut toksisitesi görülmemiştir.

Oral uygulama ile nörotoksik semptomların artışında etkili olan konsantrasyonlara ulaşması pratik olarak imkansızdır.

Doz aşımı için tedavinin kesilmesi dışında özel önlemler gerekmemektedir.

Fenoksimetilpenisilin hemodiyaliz ile elimine edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta-laktamaza duyarlı penisilinler

ATC kodu: J01CE02

Etki mekanizması:

Fenoksimetilpenisilinin etki mekanizması; penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) (örn.transpeptidazlar) blokajı yoluyla bakteri hücre duvarı sentezini (proliferasyon fazında) inhibisyonuna dayanır.

Fenoksimetilpenisilin bakterisid aktiviteye sahip, biyosentetik, aside dirençli, penisilinaza dayanıklı olmayan bir antibiyotiktir.

Etki spektrumu:

Fenoksimetilpenisiline karşı duyarlılık ve direnç bakımından bölgesel farklılıklar olasıdır. Ayrıca duyarlılığın derecesi ve direncin miktarı zaman içinde değişebilir.

Bu nedenle –özellikle de ciddi enfeksiyonların uygun şekilde tedavi edilebilmesi için- direnç durumu ile ilgili bölgesel verilere gereksinim vardır. Bölgesel direnç nedeniyle fenoksimetilpenisilinin etkililiği hakkında şüphe duyulması halinde, uzman görüşüne başvurulmalıdır. Özellikle ciddi enfeksiyonlarda veya tedavinin başarısız olması halinde mikrobiyolojik tanı –patojenin ve fenoksimetilpenisiline duyarlılığının doğrulanması- önerilir.

Almanya’da ülke direnç takip projeleri ve çalışmalarından edinilen son beş yıllık veriler temelinde direnç gelişimi verileri aşağıdaki gibidir (Aralık 2009):

Normalde duyarlı türler
<i>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</i>
<i>Actinomyces israeli</i> ¹
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ¹
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ¹
<i>Gardnerella vaginalis</i> ¹
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp. <i>equisimilis</i> ¹ (Grup C ve G streptokoklar)
"Viridans" grubu streptokoklar ^{1,4}
<i>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> ¹
<i>Eikenella corrodens</i> ^{1,2}
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2}
<i>Anaerobik mikroorganizmalar</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ¹
<i>Clostridium tetani</i> ¹
<i>Fusobacterium</i> spp. ¹
<i>Peptoniphilus</i> spp. ¹
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ¹
<i>Veillonella parvula</i> ¹
<i>Diğer mikroorganizmalar</i>
<i>Treponema pallidum</i> ¹

Edinilmiş direncin kullanımında sorun yaratabileceği türler
<i>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> ²
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ³
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ³
<i>Staphylococcus hominis</i> ³

Doğal olarak dirençli türler
<i>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</i>
Bütün <i>Enterobacteriaceae</i> türleri
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobik mikroorganizmalar</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Diğer mikroorganizmalar</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

¹ Tablo hazırlandığı sırada güncel veriler bulunmamakla birlikte, duyarlılık daha önceki literatür, standart çalışmalar ve tedavi önerileri doğrultusunda tahmini olarak değerlendirilmiştir.

² İzolatların çoğunun doğal duyarlılığı orta düzeydedir.

³ En az bir bölgedeki direnç oranı %50'nin üzerindedir.

⁴ Heterojen streptokok türlerinin ortak adı. Direnç oranı mevcut streptokok türlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Fenoksimetilpenisilin ile diğer penisilinler arasında çapraz rezistans ve ampisilin ile kısmi çapraz rezistans bulunmaktadır.

Direnç mekanizmaları

Fenoksimetilpenisiline karşı direnç aşağıdaki mekanizmalarla gelişebilir:

- β -laktamazlar ile inaktivasyon: Fenoksimetilpenisilin β -laktamazlara dirençli değildir ve bu nedenle β -laktamaz üreten bakterilere (örn. stafilokok ya da gonokoklar) karşı etkili değildir
- Fenoksimetilpenisilin için azalmış PBP'lerin affinitesi: Pnömonokoklar ve diğer streptokoklardan bazılarında karşı kazanılmış direnç mutasyona yol açan mevcut PBP modifikasyonlarına dayanır. Ek PBP'lerin oluşumundan kaynaklanan metisiline (okzasilin) dirençli stafilokokların direnci de ek PBP'lerin oluşumu ve azalmış fenoksimetilpenisilin affinitesinden kaynaklanır.
- Gram-negatif bakteri hücre dışı duvarından fenoksimetilpenisilin yetersiz penetrasyonu PBP'lerin yetersiz inhibisyonu ile sonuçlanabilir.
- Eflüks pompaları fenoksimetilpenisilini aktif olarak hücre dışına atabilir.

Fenoksimetilpenisilin ile diğer penisilinler ve sefalosporinler arasında kısmi ya da tam çapraz direnç vardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Aside direnci nedeniyle fenoksimetilpenisilin mide geçişi sırasında herhangi bir kaybı olmadan bağırsağın üst kısımlarında emilir. Emilim oranı formülasyona da bağlıdır. Oral alınışını takiben % 50-60 oranında absorbe olur. Solüsyon/süspansiyon hazırlanmasında, katı farmasötik formları granüllerden daha kolay kullanılır. Maksimum serum konsantrasyonlarına yaklaşık 30-60 dakika sonra ulaşır. 0,4 g, 1 g, 2 g ve 3 g penisilin V oral uygulamasını takiben, ortalama pik konsantrasyonları 6,1, 15, 26,3, 35,5 mg/l.dir. 0,12 ile 3 g arasındaki doz aralığında doz seviyesi ile eğri altında kalan alan arasında neredeyse doğrusal bir ilişki vardır.

Yiyecekler absorpsiyon oranını azaltabilirler.

Dağılım:

Fenoksimetilpenisilin dokulara kolaylıkla yayılır ve organ ve vücut sıvılarının çoğunda terapötik etkili konsantrasyona ulaşır. Beyin zarı iltihabı durumunda bile, fenoksimetilpenisilin serebrospinal sıvıya geçen miktarı çok azdır.

Fenoksimetilpenisilin yaklaşık %75 ± 14 oranında serum proteinine bağlanır. Dağılım hacmi 15.3±1.17 l arasındadır. En yüksek düzeyde böbreklerde, daha düşük seviyelerde karaciğerde, deride ve bağırsaklarda bulunur.

Fenoksimetilpenisilin plasentaya geçer.

Fenoksimetilpenisilin anne sütüne geçer. Anne sütündeki konsantrasyonun maksimum seviyesi, maksimum serum konsantrasyonun yaklaşık %50'si kadardır.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Dozun yaklaşık % 34 ± 20'si idrarda inaktif metabolitleri şeklinde atılır (penisilloik asit gibi). Değişmeden atılan fenoksimetilpenisilin ve metabolitlerinin de atılım yolağı idrardır.

Uygulanan dozun % 29 - 43'ü idrarda 12 saat içinde; değişmeden, mikrobiyolojik olarak aktif formda atılır. Absorbe olan miktarın tamamı ana madde ve metabolitleri şeklinde, 24 saat içinde idrarla atılır.

Serum eliminasyon yarı ömrü 30-45 dakikadır. Yarı ömür doza bağlıdır. Araştırmalar yarı ömrü; 0.4 g doz uygulamadan sonra yarım saat, 3 g doz uygulamadan sonra 1.1 saat olarak göstermiştir. Yapılan bir çalışmada IV uygulamanın ardından toplam fenoksimetilpenisilin klerensi yaklaşık 800 ml/dk olarak ölçülmüşken diğer bir çalışmada 476 ± 236 ml/dk kadar daha düşük bir değer bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyonları normal olan kimselerde tübüler sekresyonla hızlı bir şekilde atılır.

Oral uygulamanın ardından %30'u böbrekler aracılığı ile aktif antibakteriyel form şeklinde elimine edilirken, %20'si ise beta laktam halkasının parçalanmasıyla oluşan inaktif metabolitlerine dönüşerek atılır.

Yeni doğanlarda, bebeklerde ve böbrek fonksiyonları azalmış kimselerde itrah önemli derecede gecikir.

Biyoyararlanım

Referans ürün ile 14 gönüllünün katılımıyla 1986 yılında yapılan bir biyoyararlanım çalışmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

	Test ürün	Referans ürün
Doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) [mg/l]	9.85 ± 3.01	8.47 ± 2.58
Eğri altındaki alan (EAA) [mg·saat/l]	13.51 ± 4.34	12.19 ± 3.94
Doruk plazma konsantrasyonuna erişme süresi (t_{maks}) [s], (LC ile ölçülmüştür)	0.77 ± 0.39	1.02 ± 0.41

EAA, C_{maks} ve t_{maks} değerleri aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Etki, temel olarak, ilaç düzeylerinin patojenin MİK değerini aşması süresince geçen zamana bağlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

• Akut toksisite:

Fenoksimetilpenisilin ve potasyum tuzunun akut oral toksisitesi azdır. LD₅₀ değerleri farede 4g/kg vücut ağırlığının üzerindedir: (oral uygulama 7,0 g/kg, i.v. uygulama 610mg/kg). Sıçanlarda bir defalık 2,2 g/kg vücut ağırlığı üzerinden oral dozları letal etki yapmamıştır.

• Karsinojenite:

Hayvanlarda yapılan uzun süreli çalışmalarda, fenoksimetilpenisilin tümör oluşturuca potansiyeli belirlenmemiştir.

• Mutajenite:

Fenoksimetilpenisilin mutajenitesi ile ilgili veri yoktur.

• Üreme toksikolojisi:

Fenoksimetilpenisilin teratojenitesi ile ilgili veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat 2 H₂O

Sitrik asit

Potasyum sorbat

Sodyum benzoat

Sodyum siklamat

Sukroz

Çilek aroması

Ahududu aroması

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Kuru toz sulandırıldıktan sonra şişenin ağzı kapatılarak buzdolabında 10 gün süre ile muhafaza edilebilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz plastik kapaklı, bal renkli 200 ml'lik cam şişede. karton kutuda ambalajlanmıştır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd.Şti.

Büyükdere Cad. No:193 Levent

34394 Şişli-İstanbul

Tel: 0212 339 10 00

Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

197/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.08.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 07.08.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

19.02.2016