

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Betaklav® 400 mg/57 mg në 5 ml pluhur për suspension oral

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

5 ml suspension përmban 400 mg amoksisilin (në formë të amoksisilin trihidratit) dhe 57 mg acid klavulanik (në formë të kalium klavulanatit).

1 ml suspension përmban 80 mg amoksisilin (në formë të amoksisilin trihidratit) dhe 11,4 mg acid klavulanik (në formë të kalium klavulanatit).

Ekscipientët me efekte të nohura

5 ml suspension përmban 12,5 mg aspartam (E951). 1 ml suspension përmban 2,5 mg aspartam (E951).

5 ml suspension përmban 12,307 mg kalium. 1 ml suspension përmban 2,461 mg kalium.

Për listën e kompletuar të substancave ndihmëse, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Pluhur për suspension oral

Pluhur i bardhë deri në të bardhë.

4. TË DHËNAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Betaklav është i dedikuar për shërimin e këtyre infeksioneve te të rriturit dhe fëmijët (shih seksionin 4.2, 4.4 dhe 5.1):

- Sinusit bakterial akut (i diagnostifikuar në mënyrë adekuate)
- Otitis media akut
- Përkeqësimi akut i bronkit kronik (i diagnostifikuar në mënyrë adekuate)
- Pneumonia e fituar në komunitet
- Cystitis
- Pijelonefritis
- Infeksioni i lëkurës dhe indeve të buta, posaçërisht celulitis, kafshimi i kafshëve, abscesi i rëndë dentor me zgjerimin e celulitit
- Infeksioni i kockave dhe nyjeve, posaçërisht osteomijelitis.

Nevojitet shqyrtimi i udhëzimeve për përdorimin e drejtë të antibiotikut.

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Dozat janë posaçërisht të shprehura në kuptimin e përmbajtjes të amoksisilin/acidit klavulanik përveç kur dozat janë të shprehura në kuptimin e komponentës individuale.

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dozën e Betaklav e cila është përzgjedhur për shërimin e infeksionit individual duhet marrë parasysh:

- Patogjenët e pritshëm dhe ndjeshmëria e tyre e pritshme e agjentëve antibakterial (shih seksionin 4.4)
- Serioziteti dhe vendi i infeksionit
- Moshë, pesha dhe funksioni i veshkave të pacientit siç është treguar më poshtë.

Shfrytëzimin e prezantimeve alternative Betaklav (p.sh. ato të cilat ofrojnë dozat më të mëdha të amoksisilin dhe/ose marrëdhëniet e ndryshme të amoksisilinës për acidin klavulanik) duhet trajtuar sipas nevojës (shih seksionin 4.4, dhe 5.1).

Për fëmijët < 40 kg, ky formulim i Betaklav ofron dozën ditore maksimale prej 1000-2800 mg amoksisilin/143-400 mg acid klavulanik, kur merret sipas rekomandimit.

Në qoftë se konsiderohet se nevojiten doza më të mëdha të amoksisilinës, propozohet përzgjedhja e preparateve tjera amoksisilin/acid klavulanik, me qëllim të shmangies të dozave të larta ditore të panevojshme të acidit klavulanik (shih seksionin 4.4 dhe 5.1).

Kohëzgjatjen e terapisë duhet përcaktuar sipas reagimit të pacientit. Disa infeksione (p.sh. osteomielitis) kërkojnë periudha më të gjatë të shërimit. Shërimin nuk duhet vazhduar më shumë se 14 ditë pa e shqyrtuar (shih seksionin 4.4 për terapinë e vazhduar).

Fëmijët me peshë ≥ 40 kg duhet të mjekohen me formulën Betaklav për të rritur.

Popullata pediatrike

Fëmijët < 40 kg

Fëmijët mund të shërohen me tableta Betaklav dhe suspensione.

Dozat e rekomanduara

- 25 mg/3,6 mg/kg/ditë deri 45 mg/6,4 mg/kg/ditë të dhëna në dy doza të ndara;
- deri më 70 mg/10 mg/kg/ditë, të dhëna në dy doza të ndara mund të konsiderohen për disa infeksione (siç është otitis media, sinusitis dhe infeksionet e traktit të ulët respirator).

Nuk ekzistojnë të dhëna klinike për Betaklav formulimi 7:1 në lidhje me dozat më të mëdha se 45 mg/6,4 mg për kg në ditë te fëmijët nën moshën 2 vjeçare.

Nuk ekzistojnë të dhëna për Betaklav formulimi 7:1 për pacientët e moshës nën 2 muaj. Prandaj dozat e propozuara te kjo moshë nuk mund të përcaktohen.

Të moshuarit

Nuk nevojitet vendosja e dozës.

Dëmtimi i veshkave

Përshtatja e dozës mbështetet në nivelin e propozuar maksimal të amoksisilinës.

Nuk nevojitet përshtatja e dozës te pacientët me klirens kreatinë (CrCl) më të lartë se 30 ml/min.

Te pacientët me klirens kreatinë më të vogël se 30 ml/min, përdorimi i Betaklav me amoksisilin dhe acid klavulanik me përmasa 7:1 nuk preferohet, dhe nuk ekzistojnë dozat e vendosura.

Dëmtimi i mëlçisë

Dozimi me kujdes dhe përcillni me rregull funksionimin e mëlçisë (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Mënyra e përdorimit

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Betaklav mirret në mënyrë orale.

Të mirret në fillim të shujtës për ta zvogëluar ndjeshmërinë gastrointestinale.

Terapia mund të fillohet parenterisht sipas SmPC të formulimit IV dhe të vazhdohet me një preparat oral.

Për instrukcionet për tretjen e produktit medicinal përpara përdorimit, shih seksionin 6.6.

4.3 Kontraindikimet

Ndjeshmëria në substancat aktive ose cilëndo substancë ndihmëse të paraqitur në seksionin 6.1.

Historia e reaksionit direkt të ndjeshmërisë së rëndë (p.sh. anafilaksis) ose agjentë tjerë beta-laktam (p.sh. cefalosporina, karbapenema ose monobaktama).

Historia e verdhëz/dëmtimi i mëlçisë për shkak të amoksisilin/acidit klavulanik (shih seksionin 4.8).

4.4 Vërejtjet e posaçme dhe masat e kujdesit

Para fillimit të terapisë me amoksisilin/acid klavulanik, duhet zhvilluar hulumtim të kujdesshëm në lidhje me reaksionin paraprak të ndjeshmërisë në penicilina, cefalosporina ose agjentë tjerë beta-laktam (shih seksionin 4.3 dhe 4.8).

Ndjeshmëria periodike fatale dhe serioze (duke përfshirë reagimet e rënda dhe anafilaktoide në lëkurë) e reaksionit është raportuar te pacientët me terapi të penicilinës. Reaksionet e hipersensitivitetit mund të avancojnë edhe në sindromën Kounis, një reaksion alergjik serioz që mund të rezultojë në infarkt miokardial (shih pjesën 4.8). Këto reaksione shpesh lajmërohen te personat me histori të ndjeshmërisë në penicilin dhe te personat me atopi. Nëse lajmërohet reaksioni alergjik, terapia me amoksisilin/acid klavulanik duhet të ndërprehet dhe të aplikohet terapia alternative përkatëse.

Sindroma e enterokolitit të induktuar nga barnat (DIES) është raportuar kryesisht tek fëmijët që marrin amoksisilin/klavulanat (shih pjesën 4.8). DIES është reaksion alergjik me simptoma kryesore të të vjellave të zgjatura (1-4 orë pas administrimit të barit) në mungesë të simptomave alergjike të lëkurës ose të frymëmarrjes. Simptomat e tjera mund t'i përfshijnë dhimbjet e barkut, diarrenë, hipotensionin ose leukocitozën me neutrofili. Ka pasur raste të rënda, duke përfshirë avancimin në shok.

Në rast se dëshmohet se ndonjë infeksion është pasojë e disa organizmave të ndieshëm në amoksisilin, atëherë duhet shqyrtuar mundësinë e kalimit nga amoksisilin/acid klavulanik në amoksisilin në përputhje me udhëzimet zyrtare.

Kjo përbërje e Betaklav nuk është e përshtatshme kur egziston rreziku i madh që patogjenët e supozuar të janë rezistentë ndaj agjentëve beta-laktam i cili nuk është i ndërmjetësuar me beta-laktamazën dhe i nënshtuar inhibicioneve të acidit klavulanik. Kjo përbërje nuk duhet të mirret për shërimin e *S. pneumoniae* rezistente ndaj penicilinës.

Konvulsionet mund të lajmërohen te pacientët me funksion të çrregulluar të veshkave ose tek ata të cilët marrin doza më të mëdha (shih 4.8).

Amoksisilin/acidin klavulanik duhet shmangur nëse dyshohet në mononukleozën infektive e cila është e lidhur me gjendjen pas përdorimit të amoksisilinit.

Njëkohësisht përdorimi i alopurinolit gjatë përdorimit të amoksisilinës mund ta rrit mundësinë nga

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

reaksionet alergjike në lëkurë.

Aplikimi i vazhduar mundet eventualisht të sjellë deri te rritja e shtuar e organizmave jo – të ndieshëm.

Paraqitja e gjeneralizuar e eritemës të etheve në fillim të terapisë e shoqëruar me pustula mundet të jetë shenjë e pustolazës ekzantematoze akute të gjeneralizuar (AGEP) (shih seksionin 4.8). Ky reaksion kërkon përdorimin e Betaklav dhe tregon për kontraindikacionet në cilindo përdorim të më vonshëm të amoksisilinës.

Amoksicilin/acidin klavulanik duhet përdorur me kujdes te pacientët te të cilët është dëshmuar dëmtimi i mëlçisë (shih seksionin 4.2, 4.3 dhe 4.8).

Gjendjet e mëlçisë kryesisht janë paraqitur te meshkujt dhe pacientët e moshuar me terapi të shtuar. Këto gjendje shumë rrallë paraqiten te fëmijët. Në të gjitha moshat, shenjat dhe simptomat kryesisht paraqiten gjatë ose menjëherë pas përdorimit të terapisë por në disa raste nuk bëhen të dukshme deri në disa javë pas ndërprerjes së terapisë. Këto janë kryesisht gjendjet reversibile. Gjendjet e mëlçisë mund të jenë serioze dhe në rastet e rralla mund të shkaktojnë vdekjen. Kjo gati gjithmonë ka ndodhur te pacientët me sëmundje bazë serioze ose te rastet e përdorimit të barnave për të cilët është e njohur se kanë ndikim potencial në mëlçi (shih seksionin 4.8).

Kolitis i shoqëruar me antibiotikë është paraqitur gati me të gjithë agjentët antibakterial, përfshirë amoksisilinën mundet të silltet nga shkalla e lehtë deri në shkallë të rrezikshme për jetë (shih seksionin 4.8). Prandaj, është me rëndësi të shqyrtohet kjo diagnozë te pacientët te të cilët lajmërohet diarrea gjatë ose pas përdorimit të cilitdo antibiotik. Në qoftë se paraqitet kolitis i shoqëruar me antibiotik, Betaklav duhet menjëherë të ndërpritet, duhet të konsultohet mjeku dhe të fillohet me terapi përkatëse. Barnat anti-peristaltike janë të kontra – indikuar në këtë situatë.

Preferohet vlerësimi periodik i funksionit të sistemit të organeve, përfshirë veshkat, funksionin e mëlçisë dhe hematopoezën gjatë përdorimit të shtuar të terapisë.

Zgjatja e kohës së protrombinës është lajmëruar rrallë te pacientët të cilët përdorin amoksicilin/acid klavulanik. Duhet ndërmarrë mbikqyrje adekuate, te përdorimi i njëkohësishëm me antikoagulant. Vendosja e dozës të antikoagulantit mund të nevojitet për ta mbajtur nivelin e dëshiruar të antikoagulacionit (shih seksionin 4.5 dhe 4.8).

Te pacientët me dëmtim të veshkave, doza duhet të përshtatet në përputhje me shkallën e dëmtimit (shih seksionin 4.2).

Te pacientët me urinim të zvogëluar, kristaluria (duke përfshirë dëmtimin akut të veshkave) mund të paraqitet shumë rrallë, kryesisht me terapinë parenterale. Gjatë përdorimit të dozave të mëdha të amoksisilinës, preferohet sasia adekuate e lëngjeve dhe urinimi për ta zvogëluar mundësinë e krijimit të amoksicilin kristalorisë. Te pacientët me katetër të fshikzës së urinës, duhet mbajtur verifikimin e rregullt të kalueshmërisë (shih seksionet 4.8 dhe 4.9).

Gjatë terapisë me amoksicilin, metodat enzime të glukozës, oksidazat duhet marrë kurdo që bëhet testimi i glukozës në urinë, për arsye se rezultatet e rrejshme pozitive mund të paraqiten me metoda jo-enzimse.

Prezenca e acidit klavulanik në Betaklav mund të shkaktojë lidhshmëri jo-specifike IgG dhe albumina me membrana të qelizave të kuqe i cili sjellë deri te testi Coombs i rrejshëm pozitiv.

Janë paraqitur rezultatet e testeve pozitive duke shfrytëzuar testin Bio-Rad Laboratories Platelia

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Aspergillus EIA te pacientët të cilët përdorin amoksisilin/acidin klavulanik, të cilët kanë konfirmuar se nuk kanë infeksion *Aspergillus*. Përmes –reaksionit me non-*Aspergillus* polisaharidët dhe polifuranozët me Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testet janë paraqitur. Për këtë arsye, rezultatet e testit pozitiv te pacientët që përdorin amoksisilin/acid klavulanik duhet interpretuar me kujdes dhe duhet verifikuar me metoda tjera diagnostike.

Aspartami

Ky bar përmban 2,5 mg aspartam në çdo ml suspension. Aspartami është burim i fenilalaninës. Mund të jetë i dëmshëm për njerëzit me fenilketonuri (PKU), çrregullim i rrallë ky gjenetik në të cilin fenilalanina grumbullohet, sepse trupi nuk mund ta heqë atë siç duhet.

Kaliumi

15,8 ml suspension përmban 1 mmol (39 mg) kalium. Duhet të merret në konsideratë në pacientët me funksion të reduktuar të veshkave ose pacientët në dietë të kontrolluar me kalium.

4.5 Bashkëveprimi me barnat tjera dhe llojet tjera të bashkëveprimit

Antikoagulantët oral

Antikoagulantët oral dhe antibiotik penicilina janë aplikuar gjerësisht në praktikë pa paraqitjen e bashkëveprimit. Megjithatë në literaturë ekzistojnë rastet e ngritjes të marrëdhënies ndërkombëtare të normalizuara te pacientët të cilët janë mirëmbajtur me acenokumarol ose varfarin dhe iu është rekomanduar terapia me amoksisilinë. Në qoftë se nevojitet ko-administrimi, koha e protrombinës ose marrëdhënia ndërkombëtare e normalizuar duhet me kujdes ta shoqërojmë me shtimin apo tërheqjen e amoksisilinës. Për më tepër, përshtatja e dozës të koagulantëve oral mund të jetë e domosdoshme (shih seksionin 4.4 i 4.8).

Metotreksati

Penicilinat mund ta reduktojnë sekrecionin e metotreksatit dhe ta provokojnë ngritjen potenciale të toksicitetit.

Probenecidi

Përdorimi i njëkohshëm i probenecidit nuk preferohet. Probenecidi redukton amoksisilinën në sekrecionin tubular të veshkave. Përdorimi i njëkohshëm i probenecidit mund të sjellë deri te ngritja dhe shtimi i nivelit të amoksisilinës në gjak, por jo të acidit klavulanik.

Mikofenilat mofetil

Te pacientët të cilët përdorin mikofenilat mofetil, zvogëlimi reduktimi i koncentrimin para-dozës të metabolitë aktiv të acidit mikofenolik (MPA) rreth 50% është paraqitur pas përdorimit oral të amoksiciklinës plus acidit klavulanik. Ndryshimi në nivelin para-dozimit nuk paraqet në mënyrë të saktë në ekspozimin e përgjithshëm MPA. Prandaj, ndryshimi në dozën e mikofenolat mofetil nuk është i domosdoshëm në mungesën e dëshmive klinike për mosfunksionimin. Megjithatë, nevojitet mbikqyrje më e afërt klinike gjatë kombinimit dhe e menjëhershme pas terapisë me antibiotikë.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënia

Testimet në kafshët tregojnë për efektet e dëmshme direkte dhe indirekte në shtatzëni, në zhvillimin embrional/fetal, lindjes dhe zhvillimit pas lindjes (shih seksionin 5.3). Të dhënat e kufizuara për përdorimin e amoksisilinës/acidit klavulanik nuk flasin për rrezikun e shtuar nga anomali të lindura. Në një studim të gratë me këputje të parakohshme dhe të hershme të membranës fetale është lajmëruar se trajtimi profilaktik me amoksisilin/acid klavulanik mund të lidhet me rrezikun e shtuar nga enterkolitisi i nekrotizuar tek të posalindurit. Përdorimin duhet shmangur gjatë shtatzënisë, përveç nëse mjeku konsideron ndryshe.

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Të ushqyerit me gji

Të dy substancat sekretohen në qumështin e nënës (nuk ekzistojnë informacione për efektet e acidit klavulanik te fëmijët me gji). Krahas kësaj, diarrea dhe infeksionet e këpurdhave të mukozës janë të mundshme te fëmijët me gji, kështu që të ushqyerit me gji duhet ndërprerë.

Duhet të merret parasysh mundësia e sensibilizimit.

Amoksisilin/acidin klavulanik duhet përdorur vetëm gjatë të ushqyerit me gji pas vlerësimit të dobisë/rrezikut nga ana e mjekut.

4.7 Ndikimi në aftësitë psikofizike gjatë punës me makina

Nuk ekzistojnë studime për efektet në aftësinë për vozitje dhe punës me makina. Megjithatë, mund të lajmërohen efektet e padëshirueshme (p.sh. reaksionet alergjike, marramendja, konvulsionet), të cilat mund të ndikojnë në aftësinë për vozitje dhe punën me makina (shih seksionin 4.8).

4.8 Efektet e padëshirueshme

Efektet e padëshirueshme të këtij bari më shpesh të paraqitura (ADRs) janë diarrea, të përzierat dhe të vjella.

Efektet e padëshirueshme të cilat rrjedhin nga studimet klinike dhe post-mbikqyrja e marketingut me Betaklav, krahasuar nga ana e MedDRA Klasa e Organeve Sistematike janë të shënuara më poshtë.

- Shumë shpesh ($\geq 1/10$)
- Shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$)
- Periodikisht ($\geq 1/1000$ deri $< 1/100$)
- Rrallë ($\geq 1/10\ 000$ deri $< 1/1000$)
- Shumë rrallë ($< 1/10\ 000$)
- Nuk është e njohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të dhënave të disponueshme)

Klasa e organeve sistematike	Reaksionet e padëshirueshme
Infeksionet dhe sëmundjet ngjitëse	
Shpesh	Kandidiaza mykotike
Nuk ka njohuri	Rritje e tepëruar e organizmave të jo të ndjeshëm
Gjaku dhe crregullimet e sistemit limfatik	
Rrallë	Leukopenia reversibile (përfshirë neutropeninë) Trombocitopenia
Nuk ka njohuri	Agranulocitoza reversibile Anemia hemolitike Koha e zgjatur e gjakderdhjes dhe kohës së protrombinës ¹
Çrregullimet e sistemit imun¹⁰	
Nuk ka njohuri	Edemi angioneurotik Anafilaksa Serumi i sindromit të sëmundjes Ndjeshmëria e vaskulitis
Çrregullimet e sistemit nervor	
Periodikisht	Marramendja Kokëdhembja
Nuk ka njohuri	Hiperaktiviteti reverzibil Konvulsionet ² Meningitisi aseptik
Çrregullimet kardiake	
Nuk ka njohuri	Sindroma Kounis
Çrregullimet e sistemit gastrointestinal	
Shumë shpesh	Diarrea

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Klasa e organeve sistemike	Reaksionet e padëshirueshme
Shpesh	Të përziera ³ Të vjella
Periodikisht	Tretje e çrregulluar
Nuk ka njohuri	Kolitis i shoqëruar me antibiotik ⁴ Gjuha e zezë me qime Diskolorim i dhëmbëve ¹¹ Sindroma e enterokolitit të induktuar nga barnat Pankreatiti akut
Çrregullimet hepatobiliare	
Periodikisht	Rritja AST dhe/ose ALT ⁵
Nuk ka njohuri	Hepatitis ⁶ Verdhëza e holestazës ⁶
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	
Periodikisht	Skuqje të lëkurës Kruajtje Urtikaria
Rrallë	Eritem multiforme
Nuk ka njohuri	Sindromi Stevens-Johnsonov Nekroliza epidermale toksike Dematitisi Buloz-eksfoliativ Exanthemous pustulosis akut i gjeneralizuar (AGEP) ⁹ Reagimi i barit me eozinofili dhe simptoma sistematike (DRESS) Sëmundja lineare IgA
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar	
Nuk ka njohuri	Nefritisi intersticial Kristaluria (duke përfshirë lëndimin akut të veshkave) ⁸
¹ Shih seksionin 4.4 ² Shih seksionin 4.4 ³ Dozat e mëdha orale shpesh shoqërohen me të përziera. Në qoftë se evidentohen reaksionet gastrointestinale, ato mund të zvogëlohen me përdorimin e Betaklav në fillim të shujtës. ⁴ Përfshirë kolitis pseudomembranor dhe kolitis hemoragjik (shih seksionin 4.4) ⁵ Rritja mesatare AST dhe/ose ALT është vënë re te pacientët e shkruar me klasin e antibiotikëve beta-laktam, por rëndësia e këtyre rezultateve është e panjohur. ⁶ Këto gjendje janë vënë re me penicilinat tjera dhe cefalosporinat (shih seksionin 4.4). ⁷ Nëse vjen deri te cilido reaksion dermatitis, terapinë duhet ndërprerë (shih seksionin 4.4). ⁸ Shih seksionin 4.9 ⁹ Shih seksionin 4.4 ¹⁰ Shih seksionin 4.3 dhe 4.4 ¹¹ Diskolorimi sipërfaqësor i dhëmbëve paraqitet shumë rrallë. Higjiena e mirë orale gjithashtu mund të ndihmojë në parandalimin e diskolorimit të dhëmbëve, pasi që zakonisht mund të largohet me brushë.	

Raportimi i reagimeve të padëshirueshme të dyshimta

Raportimi i reagimeve të padëshirueshme të dyshimta pas aprovimit të barit është i rëndësishëm. Mundëson përcjellje të vazhdueshme të bilansit të përdorimit/rrezikut të barit. Nga punëtorët shëndetësor kërkohet që të raportojnë për reagimet e padëshirueshme eventuale nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Simptomet

PI_Text066284_1	05.02.2025 - Updated: 05.02.2025	Page 7 of 13
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Eshtë paraqitur se amoksicilini grumbullohet në fshikëzën e kateterit, para se gjithash pas përdorimit të dozave intervenoze më të mëdha. Duhet mbajtur kalueshmërinë e rregullt (shih seksionin 4.4). Simptomet gastrointestinale dhe çrregulimi i lëngjeve dhe balansi i elektrolitëve mund të jetë evident. Në disa raste është vënë re se kristaluria e amoksicilinës mund të sjellë deri te insuficienca e veshkave (shih seksionin 4.4). Konvulsionet mund të lajmërohen te pacientët me dëmtim të funksionit të veshkave ose te ata të cilët marrin doza të mëdha.

Menaxhimi

Simptomet gastrointestinale mund të trajtohen në mënyrë simptomatike, vëmendje në ekujlibrin ujë/electrolitë.

Amoksicilin/acidi klavulanik mund të largohet nga qarkullimi me hemodializë.

5. KARAKTRISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Antibakteriet për përdorim sistematik, kombinimi i penicilinës, përfshirë inhibitorët beta-laktam, ATC code: J01CR02.

Mekanizmi i veprimit

Amoksicilini është penicilin semisintetik (beta-laktam antibiotik) i cili ndalon një ose më shumë enzime (shpesh quhen si proteina të lidhura me penicilina, PLP) në rrugën biosintetike të peptidoglikanit bakterial, i cili është komponente strukturale e integruar e murit të qelizave bakteriale. Ndalimi i sintezës peptidoglikane sjell deri te dobësimi i murit qelizor, i cili zakonisht shoqërohet me lizën qelizore dhe vdekjen.

Amoksicilin është i ndieshëm në degradimet beta-laktamazë të cilat prodhojnë bakterie rezistente dhe për këtë arsye spektri i aktiviteteve nuk përfshinë në mënyrë të pavarur organizma të cilët i prodhojnë këto enzime.

Acidi klavulanik është beta-laktam i lidhur në mënyrë strukturale me penicilinën. Ky aktivizon disa enzime beta-laktamazë të cilat pengojnë inaktivizimin e amoksicilinës. Acidi klavulanik vetëvetiu nuk ka veprim klinik të dobishëm.

Marrëdhënia farmakokinetike/farmakodinamike

Koha mbi përqëndrimin inhibitor minimal ($T > MIC$) konsiderohet si determinanta kryesore e efikasitetit për amoksicilinën.

Mekanizmat e rezistencës

Dy mekanizmat kryesor të rezistencës të amoksicilinës/acidit klavulanik janë:

- Inaktivizimi nga ana e këtyre bakterieve beta-laktamazë të cilat nuk janë të ndalura me acidin klavulanik, përfshirë klasën B, C dhe D.
- Ndryshimi PLP i cili zvogëlon afinitetin e rezistencës antibakteriale për objektivin.

Moslëshimi i bakteries ose mekanizmit të pompave efluks mund të shkaktojë ose ti kontribuojnë rezistencës bakteriale, posaçërisht të bakterieve Gram-negative.

Vlerat kufitare

MIC vlerat kufitare për amoksicilin/acidin klavulanik janë ato të Komitetit Evropian për Testimin e Ndjeshmërisë Antimikrobiale (EUCAST)

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Organizmat	Pikat e ndalimit të ndjeshmëris (µg/ml)		
	Ndjeshmëria	E mesme	Qëndrueshmëria
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negative staphylococci ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobe Gram-negativ ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobe Gram-pozitiv ¹	≤ 4	8	> 8
Pikat e ndalimit me specie jo të lidhura ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Vlerat e paraqitura janë për përqëndrimin e amoksisilinës. Për nevojat e testimit të ndjeshmërisë, përqëndrimet e acidit klavulanik janë të fiksuara në 2 mg/l.

² Vlerat e paraqitura janë përqëndrimet e oksacilinës.

³ Vlerat kufitare në tabelë janë të bazuara në pikat kontrolluese të amoksisilinës.

⁴ Vlerat kufitare R>8 mg/l rezistues se të gjithë izolatorët me mekanizma të qëndrueshmërisë janë paraqitur si rezistues.

⁵ Vlerat kufitare në tabelë janë bazuar në pikën kontrolluese të benzilpenicilinës.

Prevalenca e rezistencës mund të ndryshojë me kohën për llojet e përzgjedhura, dhe informacionet lokale për qëndrueshmërinë janë të dëshirueshme, posaçërisht kur shërohen infeksionet e rënda. Sipas nevojës, këshilla profesionale duhet kërkuar kur prevalenca e rezistencës lokale është e tillë që dobishmëria e agjentëve është së paku te disa lloje të infeksioneve e dyshimtë.

Llojet e thjeshta të ndjeshme

Aerobe Gram-pozitiv mikro-organizma

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (të ndjeshëm në meticilin) £

Stafilokokët koagulazë-negativë (të ndjeshëm ndaj meticilinës)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes dhe streptokoka tjera beta-hemolitike

Streptococcus viridans grupi

Aerob Gram-negativ mikro-organizma

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobe mikro-organizma

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Llojët për të cilët rezistenca e fituar mund të jetë problem

Aerobe Gram-pozitiv mikro-organizma

Enterococcus faecium \$

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

<u>Aerobe Gram-negativ mikro-organizma</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Organizmat inherent rezistues</u>
<u>Aerobe Gram-negativ mikro-organizma</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Mikro-organizma tjerë</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Ndjeshmëria natyrore mesatare në mungesë të mekanizmave rezistues të fituar. £ Të gjithë meticilin-streptokokat rezistuese janë rezistente në amoksisilin/acid klavulanik ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ta cilat janë rezistente në penicilin nuk duhet shëruar me këtë përbërje të amoksisilinës/acidit klavulanik (shih seksionin 4.2 dhe 4.4). ² Tendosi me ndjeshmëri të reduktuar janë paraqitur në disa shtete të EU me frekuencë më të madhe se 10%.

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Absorbimi

Amoksisilin dhe acidi klavulanik, janë në tërësi të veçuar në tretjen ujore në pH fiziologjike. Të dy komponentat shpejt dhe mirë absorbohen me aplikim oral. Absorbimi i amoksisilin/acidit klavulanik është optimalizuar kur përdoret në fillim të shujtës. Nga aplikimi oral, amoksisilini dhe acidi klavulanik janë në biodispozicion afër 70%. Profilet plazma të dy komponentave janë të ngjajshme dhe koha e arritjes të përqendrimit në plazmë (T_{max}) në çdo rast është përafërsisht një orë.

Rezultatet farmakokinetike të studimit, ku amoksisilini/acidi klavulanik (875 mg/125 mg tabela e dhënë dy herë në ditë), iu është dhënë në gjendje agjërimit grupit të vullnetarëve të shëndoshë është paraqitur më poshtë.

Kuptimi (± SD) parametrat farmakokinetike						
Substancat aktive të aplikuar	Doza	Cmax	Tmax *	AUC (0-24h)	T 1/2	
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)	
Amoksicilina						
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21	

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Acidi klavulanik					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – amoksisilina, CA – acidi klavulanik * Mediana (hapësira)					

Përqëndrimet e serumit të amoksisilinës dhe acidit klavulanik të realizuara me amoksisilin/acidin klavulanik janë të ngjajshme me ato të cilat prodhohen me aplikimin oral të dozave ekuivalente të amoksisiklinës dhe vet acidit klavulanik.

Shpërndarja

Rreth 25% e plazmës të acidit klavulanik dhe 18% nga plazma e amoksisiklinës është e lidhur me proteinën. Volumi i dukshëm i distribuimit është rreth 0,3-0,4 l/kg për amoksisilinën dhe rreth 0,2 l/kg për acidin klavulanik.

Pas aplikimit intravenoz, amoksisiklin dhe acidi klavulanik janë gjetur në fshikzën e verdhë, indin e barkut, lëkurë, yndyrë, indin muskular, në lëngun synovial dhe peritoneal, verdhëzës dhe qelbit. Amoksisiklini shpërndahet në mënyrë jo adekuate në lëngun cerebral.

Nga studimi në kafshët nuk ekzistojnë dëshmi për përqëndrim serioz të materialeve të barit në indet për të dy komponentat. Amoksisiklini si shumica e penicilinave, mund të zbulohen në qumësht. Gjurmët e sasisë të acidit klavulanik gjithashtu mund të zbulohen në qumështin e nënës (shih seksionin 4.6).

Është provuar se amoksisilin dhe acidi klavulanik e kalojnë pengesën placentale (shih seksionin 4.6).

Biotransformimi

Amoksisilin pjesërisht sekretohet me urinë si acid i penicilit jo-aktiv në sasinë ekuivalente prej 10 deri 25% nga doza fillestare. Acidi klavulanik intenzivisht metabolizohet në njeriun dhe eliminohet me urinë dhe feces dhe si dioksid karboni në ajër.

Eliminimi

Rruga kryesore e eliminimit të amoksisilinës janë veshkat, derisa acidi klavulanik eliminohet përmes mekanizmave jo-veshkor.

Gjysmë jeta e eliminimit të amoksisilinës/acidit klavulanik është rreth një orë ndërsa eliminimi i plotë është rreth 25 l/h te personat e rritur. Rreth 60 deri 70% e amoksisilinës dhe rreth 40 deri 65% e acidit klavulanik sekretohet me urinë gjatë 6 orëve të para pas përdorimit vetëm të amoksisilinës/acidit klavulanik 250 mg/125 mg ose 500 mg/125 mg tableta. Studimet e ndryshme flasin se sekretimi përmes urinës është rreth 50-85% për amoksisilinën dhe rreth 27-60% për acidin klavulanik gjatë periudhës prej 24 orë. Në rastin e acidit klavulanik, sasia më e madhe e barit sekretohet gjatë 2 orëve të para pas përdorimit.

Aplikimi i njëkohshëm i probenecidit shtyen aplikimin e amoksisilinës por nuk e shtyen sekretimin e acidit klavulanik nga veshkat (shih seksionin 4.5).

Mosha

Gjysmë koha e eliminimit të amoksisilinës është e ngjajshme te fëmijët e moshës rreth 3 muaj deri 2 vjet dhe fëmijëve të moshuar dhe të rriturve. Për fëmijët shumë të vegjël (përfshirë të posalindurit e parakohshëm) në javën e parë të jetës intervali i aplikimit nuk do të duhej ta kalojë më shumë se dy herë për shkak të eliminimit nëpërmjet veshkave të papjekura. Duke ditur që pacientët e moshuar shpesh e kanë të zvogëluar funksionin e veshkave, duhet pasur kujdes për përzgjedhjen e dozës te këta pacientë, dhe ndoshta është e dobishme të monitorohet funksionin e veshkave.

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Gjinia

Pas aplikimit oral të amoksisilinës/acidit klavulanik te personat e shëndoshë të gjinisë femërore dhe mashkullore është provuar se gjinia nuk ka ndikim të rëndësishëm në farmakokinetikën qoftë të amoksisilinës ose acidit klavulanik.

Dëmtimi i veshkave

Klirensi i serumit të përgjithshëm i amoksisilinës/acidit klavulanik zvogëlohet në mënyrë proporcionale me zvogëlimin e funksionit të veshkave. Zvogëlimi i klirensit të barit është më shumë i shprehur te amoksisilini se sa te acidi klavulanik, pasi që përqindja më e madhe e amoksisilinës sekretohet përmes veshkave. Prandaj dozat të veshkat e dëmtuara duhet të pengojnë grumbullimin e panevojshëm të amoksisilinës duke mbajtur nivelin adekuat të acidit klavulanik (shih seksionin 4.2).

Dëmtimi i mëlçisë

Te pacientët me mëlçi të dëmtuar dozën duhet caktuar me kujdes dhe funksionin e mëlçisë duhet monitoruar në intervale të rregullt.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë

Të dhënat jo-klinike nuk tregojnë në rrezikun për njerëzit në bazë të testimeve farmakologjike të sigurisë për njerëzit, genotoksicitetin dhe toksicitetin në reproduksion.

Studimet për dozat e përsëritura të toksicitetit të kryera tek qenët me amoksisilin/acid klavulanik tregojnë për iritimin e lukthit, të vjellat, gjuha e zbardhur.

Studimet për karcinogjenet nuk janë zhvilluar për Betaklav ose komponentat e tij.

6. TË DHËNAT FARMACEUTIKE

dioksid i siliciumit (E551)

silicë koloidale anhidroze (E551)

aspartam (E951)

acid sukcinik (E363)

ksantan gome (E415)

hipromelozë (E464)

aromë mjedre

aromë portokalli

karamela e artë

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati përdorimit

Para hapjes: 3 vjet

Pas hapjes: Pas hapjes, produkti duhet të përdoret në afat prej 7 ditëve. Të ruhet në frigorifer (2°C - 8°C).

6.4 Masat e posaçme për ruajtjen e barit

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia.

Ky bar nuk kërkon masa të posaçme të temperaturës për ruajtje.

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Për kushtet e ruajtjes pas hapjes së barit, të shihet seksioni 6.3.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

HDPE shishet përmbajnë shenjën për nivelin e përgaditjes, polipropilen CRC cap: 14 g pluhur për përgaditje prej 70 ml suspension, respektivisht në kuti. Pakot aplikohen me 5 ml shiringë orale polistireni prej 0.5 ml deri 5 ml në 0.5 ml rritje.

6.6 Masa të posaçme të sigurisë për deponimin dhe menaxhimin

Kontrolloni nëse kapaku është i paprekur para përdorimit. Tundeni shishen mirë që të ndahet pluhuri. Shtoni sasinë e ujit të pijshëm (siç është dhënë në tabelën më poshtë).

Fuqia	Sasia e ujit që duhet të shtohet gjatë tretjes (ml)	Sasia përfundimtare e suspensionit oral të tretur (ml)
400 mg/57 mg/5 ml	25	30
	56	60
	61	70
	87	100

Përndryshe, tundeni shishen që të ndahet pluhuri, pastaj- mbushni shishen me ujë të pijshëm pak nën shenjën për mbushje, mbylleni dhe tundeni mirë.

Pas kësaj shtoni ujë të pijshëm pikërisht deri në shenjën e mbushjes dhe tundeni mirë përsëri.

Tundeni shishen përpara çdo përdorimi.

Suspensionit oral me ngjyrë të bardhë deri në të bardhë me aromë frutash.

Nuk ekzistojnë kërkesa të posaçme për deponim.

Secili produkt medicinal i pa përdorur ose materiali për deponim duhet larguar në përputhje me rregullat në fuqi.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

RMA 3396/11/05/2023

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 16/03/2018

Data e ripërtirjes së fundit: 11/05/2023

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

12/2024.