

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

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Betaklav® 500 mg/125 mg film tableta të mbështjellura

Betaklav® 875 mg/125 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Betaklav 500 mg/125 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 500 mg amoksisilin (në formë të amoksisilin trihidratit) dhe 125 mg acid klavulanik (në formë të kalium klavulanatit).

Betaklav 875 mg/125 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 875 mg amoksisilin (në formë të amoksisilin trihidratit) dhe 125 mg acid klavulanik (në formë të kalium klavulanatit).

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

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur

500 mg/125 mg: film tableta të mbështjellura me ngjyrë të bardhë në formë të kapsulës me shenjën e shtypur "I 06" në njërën anë dhe e rrafshët në anën tjetër, gjatësia e tablets: $19,40 \pm 0,10$ mm.

875 mg/125 mg: film tableta të mbështjellura me ngjyrë të bardhë në formë të kapsulës me shenjën e shtypur "I 07" në njërën anë dhe e rrafshët nga ana tjetër, gjatësia e tabletës: $21,70 \pm 0,10$ mm.

4. TË DHËNAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Betaklav është i dedikuar për shërimin e këtyre infeksioneve 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

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

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

Dozën e tabletës 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, peshë dhe funksioni i veshkave të pacientit siç është treguar më poshtë.

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

Dozat për 500 mg/125 mg amoksisilin/acid klavulanik

Për të rriturit dhe fëmijët ≥ 40 kg, ky formulim i tabletës Betaklav e jep dozën e përgjithshme ditore prej 1500 mg amoksisilin/375 mg acid klavulanik, kur përdoret ashtu siç është propozuar në vazhdim. Për fëmijët < 40 kg, ky formulim i tabletës Betaklav e jep dozën maksimale ditore prej 2400 mg amoksisilin/600 mg acid klavulanik, kur përdoret siç është propozuar më poshtë.

Dozat për 875 mg/125 mg amoksisilin/acid klavulanik

Për të rriturit dhe fëmijët ≥ 40 kg, ky formulim i tabletës Betaklav e jep dozën e përgjithshme ditore prej 1750 mg amoksisilin/250 mg acid klavulanik për dozim dy here në ditë dhe 2625 mg amoksisilin/375 mg acid klavulanik për dozim tri herë në ditë, kur përdoret siç është propozuar më poshtë. Për fëmijët < 40 kg, ky formulim i tabletës Betaklav e jep dozën maksimale ditore prej 1000-2800 mg amoksisilin/143-400 mg acid klavulanik, kur përdoret siç është propozuar më poshtë.

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).

Të rriturit dhe fëmijët ≥ 40 kg

Dozat e rekomanduara për 500 mg/125 mg amoksisilin/acid klavulanik:

- një dozë 500 mg/125 mg përdoret tri herë në ditë;

Dozat e rekomanduara 875 mg/125 mg amoksisilin/acid klavulanik

- doza standarde: (për të gjitha aplikimet) 875 mg/125 mg dy herë në ditë;
- doza më e madhe - (posaçërisht për infeksionet siç janë otitis media, sinuzitis, infeksionet e traktit të ulët respirator dhe infeksionet urinare): 875 mg/125 mg tri herë në ditë.

Popullata pediatrike

Fëmijët < 40 kg

Fëmijët mund të shërohen me tableta Betaklav dhe suspensione.

Pasi që tabletat nuk mund të ndahen, fëmijët me peshë trupore më të vogël se 25 kg, nuk duhet shëruar me tableta Betaklav.

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

Fëmijët e moshës 6 vjeç e më pak ose që peshojnë më pak se 25 kg preferohet të trajtohen me amoksisilin/acid klavulanik në formë të suspensionit.

Dozat e rekomanduara për 500 mg/125 mg të amoksisilin/acidit klavulanik:

- 20 mg/5 mg/kg/ditë deri në 60 mg/15 mg/kg/ditë të dhëna në tri doza të ndara.

Tabela më poshtë paraqet dozën e aplikueshme (mg/kg pesha trupore) te fëmijët me peshë trupore prej 25 kg deri 40 kg te përdorimi i një tablete 500 mg/125 mg.

Pesha trupore [kg]	40	35	30	25	Një dozë e propozuar [mg/kg pesha trupore] (shih më lartë)
Amoksisilin [mg/kg pesha trupore] për një dozë (1 film tabletë e mbështjellur)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Acid klavulanik [mg/kg pesha trupore] për një dozë (1 film tabletë e mbështjellur)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Nuk ekzistojnë të dhëna klinike për dozat Betaklav 4:1 formulimi më i madh se 40 mg/10 mg/kg në ditë te mosha nën 2 vjeçare.

Dozat e propozuara për 875 mg/125 mg amoksisilin/acid klavulanik

- 25 mg/3,6 mg/kg në ditë deri 45 mg/6,4 mg/kg në ditë të aplikueshme në dy doza të ndara;
- deri 70 mg/10 mg/kg në ditë të aplikueshme në dy doza të ndara mund të shqyrtohen për disa infeksione (siç janë otitis media, sinuzitis 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.

Pacientët në moshë

Nuk nevojitet përshtatje e dozës.

Dëmtimi i veshkave

500 mg/125 mg film tabletë e mbështjellur

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.

Të rriturit dhe fëmijët ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dy herë në ditë
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg një herë në ditë
Hemodializa	500 mg/125 mg në çdo 24 orë, plus 500 mg/125 mg gjatë dializës, duhet përsëritur në fund të dializës (duke pasur parasysh se zvogëlohen përqëndrimet e serumit të amoksisilinës dhe acidit klavulanik)

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

Fëmijët < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dy herë në ditë (maksimum 500 mg/125 mg dy herë në ditë).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg si një dozë (maksimum 500 mg/125 mg).
Hemodializa	15 mg/3,75 mg/kg në ditë, një herë në ditë. Para hemodializës 15 mg/3,75 mg/kg. Për ta rikthyer nivelin e qarkullimit të barit, 15 mg/3,75 mg për kg, duhet aplikuar pas hemodializës.

875 mg/125 mg film tabletë e mbëshjellur

Nuk nevojitet vendosja e dozës të klirens kreatinës (CrCl) më e 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

Betaklav mirret në mënyrë orale.

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

Trajtimi mund të fillohet me formulim parenteral sipas SmPC-së përkatëse e pastaj mund të kalohet në formën orale.

4.3 Kontraindikacionet

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, karbapenem ose monobaktam).

Historia e verdhëzës/dëmtimi i mëlçisë për shkak të amoksisilinës/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 hetime të kujdeshme 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) reaksionet janë 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,

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

atëherë duhet shqyrtuar mundësinë e kalimit nga amoksicilin/acid klavulanik në amoksicilin 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 nënshtruar inhibicioneve të acidit klavulanik. Kjo përbërje nuk duhet të mirret për shërimin e *pneumoniae S.* 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).

Amoksicilin-acidin klavulanik duhet shmangur nëse dyshohet në mononukleozën infektive e cila është e lidhur me gjendjen pas përdorimit të amoksicilinit.

Njëkohësisht përdorimi i alopurinolit gjatë përdorimit të amoksicilinës mund ta rritë mundësinë nga 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 ekzantematose 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 amoksicilinës.

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 simptomet 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 ralla 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 amoksicilinën 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 kontraindikuara 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).

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

Te pacientët me urinim të zvogëluar, kristaluria (duke përfshirë lëndimin 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 amoksisilin kristalorisë. Te pacientët me katetër të fshikëzës së urinës, duhet mbajtur verifikimin e rregullt të kalueshmërisë (shih seksionin 4.8 dhe 4.9).

Gjatë terapisë me amoksisilin, 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 *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.

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, domethënë në esencë është "pa natrium".

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 amoksisilin. 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 metabolitëve aktiv të acidit mikofenolik (MPA) rreth 50% është paraqitur pas përdorimit oral të amoksiciklini 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.

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

4.6 Plleshmëria, shtatëzënia dhe laktacioni

Shtatëzënia

Testimet në kafshët tregojnë për efektet e dëmshme direkte dhe indirekte në shtatëzëni, 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 anomalitë e 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 shtatëzënisë, përveç nëse mjeku konsideron ndryshe.

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 mukotike
Nuk ka njohuri	Rritje e tepëruar e organizmave jo të ndjeshëm
Gjaku dhe Çrregullimet 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 imun ¹⁰	
Nuk ka njohuri	Edemi angioneurotik Anafilaksa

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

Klasa e organeve sistemike	Reaksionet e padëshirueshme
	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
Shpesh	Të përziera ³ Të vjella
Periodikisht	Tretje e çrregulluar
Nuk ka njohuri	Kolitis i shoqëruar me antibiotik ⁴ Gjuha e zezë me qime 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	Skuqe të lëkurës Kruajtje Urtikaria
Rrallë	Eritem multiforme
Nuk ka njohuri	Sindromi Stevens-Johnsonov Nekroliza epidermale toksike Dermatitisi Bulloz-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 ⁸ (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 në re te pacientët e shëruar 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 4.4	

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

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

Është paraqitur se amoksisilin 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 amoksisilinës mund të sjellë deri te insuficiencia 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, me vëmendje në ekujlibrin ujë/electrolitë.

Amoksisilin/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

Amoksisilin 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, e cila 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.

Amoksisilina 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 amoksisilinës. 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 amoksisilinën.

Mekanizmat e rezistencës

Dy mekanizmat kryesor të rezistencës të amoksisilinës/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.

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

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

Vlerat kufitare

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

Organizmat	Pikat e ndarjes së ndjeshmërisë (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 së specieve jo të lidhura	≤ 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 e pikave kufitare në tabelë janë të bazuara në pikat kontrolluese të Amoksisilinës.

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

⁵ Vlerat e pikave të përhershme 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.

<u>Llojet e thjeshta të ndjeshme</u>
<u>Aerobe Gram-pozitiv mikro-organizma</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (të ndjeshëm në meticilin) & <i>Stafilokokët koagulazë-negativë</i> (të ndjeshëm ndaj meticilinës) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> dhe streptokoka tjera beta-hemolitike <i>Streptococcus viridans</i> grupi <u>Aerob Gram-negativ mikro-organizma</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>

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

<i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobe mikro-organizma</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Llojët për të cilët rezistenca e fituar mund të jetë problem</u>
<u>Aerobe Gram-pozitiv mikro-organizma</u> <i>Enterococcus faecium</i> § <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>
§ Ndeshmëria natyrore mesatare në mungesë të mekanizmave rezistues të fituar. £ Të gjithë metocilin- streptokokat rezistues 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 ndeshmëri 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 komponentët shpejt dhe mirë absorbohen me aplikim oral. Absorbimi i amoksisilin/acidit klavulanik është optimalizuar kur përdoret në fillim të shujtës. Nga aplikimi oral, amoksisilin dhe acidi klavulanik janë në biodispozicion afër 70%. Profilët plazma të dy komponenteve janë të ngjajshme dhe koha e arritjes të përqendrimit në plazmë (Tmax) në çdo rast është përafërsisht një orë.

Rezultatet farmakokinetike të studimit, ku amoksisilin/acidi klavulanik (500 mg/125 mg tabletë tri herë në ditë) iu është dhënë në gjendje agjërimit grupit të vullnetarëve të shëndoshë është paraqitur më poshtë.

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

Kuptimi (± SD) parametrat farmakokinetike					
Substancat aktive të aplikuara	Doza	C _{max}	T _{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoksisilina					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Acid klavulanik					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoksisilina CA – acid klavulanik * Mediana (hapësira)					

Rezultatet farmakokinetike të studimit, ku amoksisilin/acidi klavulanik (875 mg/125 mg tabletë dy herë në ditë) iu është dhënë në gjendje agjërimit grupit të vulnerarëve të shëndoshë është paraqitur në vazhdim.

Kuptimi (± SD) farmakokinetiçki parametri						
Substancat aktive të aplikuara	Doza	C _{max}	T _{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2	
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)	(h)
Amoksisilina						
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
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 – amoksisilin, 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 amoksiciklinës dhe vet acidit klavulanik.

Shpërndarja

Rreth 25% e plazmës të acidit klavulanik dhe 18% nga plazma e amoksiciklinës 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, amoksiciklini dhe acidi klavulanik janë gjetur në fshikzën e verdhë, indin e barkut, lëkurë, yndyrë, indin muskular, në lëngun synovial dhe peritoneal, verdhëzës dhe qelbit. Amoksiciklin 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. Amoksisilini 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

PI_Text066265_1	19.11.2024 - Updated: 19.11.2024	Page 12 of 15
-----------------	----------------------------------	---------------

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

Amoksisilin pjesërisht sekretohet me urinë si acid i penicilinit joaktiv në sasinë ekuivalente prej 10 deri 25% nga doza fillestare. Acidi klavulanik intenzivisht metabolizohet në njериun 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 amoksisilin 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.

Gjinia

Pas apikimit 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 amoksisilina se sa te acidi klavulanik, pasi që përqindja më e madhe e amoksisilinës sekretohet përmes veshkave. Prandaj dozat te 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 rregullta.

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

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

6.1 Lista e substancave ndihmëse

- *Bërthama e tabletës*
celuloza, mikrokristaline (E460)
nisheste natrium glikolat (lloji A)
silici koloid dioksid i anhidruar (E551)
stearat magnezi (E470b)

- *Film mbështjellësi*
dioksid titani (E171)
hipromelozë (E464)
propilen glikol (E1520)
talk (E553b)
etilcelulozë (E462)

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i përdorimit

2 vjet

6.4 Masat e posaçme për ruajtjen e barit

Të ruhet në temperaturë deri 25°C.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

Shirita (strip) (Alu/Alu): 14 film tableta të mbështjellura, në kuti.

Blister (OPA/Alu/PVC/Alu): 14 film tableta të mbështjellura, në kuti.

6.6 Masa të posaçme të sigurisë për asgjësim dhe menaxhim

Nuk ekzistojnë kërkesa të posaçme për deponim.
Secili produkt medicinal i pa përdorur ose materiali për asgjësim 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 3395/11/05/2023
RMA 3394/11/05/2023

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

PI_Text066265_1	19.11.2024 - Updated: 19.11.2024	Page 14 of 15
-----------------	----------------------------------	---------------

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

Data e autorizimit të parë: 21/03/2018

Data e ripërtëritjes së fundit: 11/05/2023

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

11/2024.