SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxiclav Sandoz 1000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1000 mg amoxicilline (als het natriumzout) en 200 mg clavulaanzuur (als het kaliumzout).

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Het natriumgehalte van elke injectieflacon is 2,7 mmol. Het kaliumgehalte van elke injectieflacon is 1,0 mmol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.
Kristallijn, wit of bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amoxiclav Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- Ernstige oor-, neus- en keelinfecties (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en sinusitis als er ernstige systemische tekenen en symptomen zijn)
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd)
- Community acquired pneumonie
- Cystitis
- Pyelonefritis
- Huid- en wekedeleninfecties, vooral cellulitis, dierenbeten, ernstig tandabces met zich uitbreidende cellulitis
- Bot- en gewrichtsinfecties, vooral osteomyelitis
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van vrouwelijke geslachtsorganen.

Profylaxe tegen infecties bij zware heelkundige ingrepen bij volwassenen zoals operaties van:
- Het maag-darmkanaal
- De bekkenholte
- Het hoofd en de nek
- De galwegen.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een geschikt antibioticagebruik.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De doseringen worden steeds uitgedrukt in hoeveelheid amoxicilline/clavulaanzuur tenzij de

doseringen worden vermeld voor een individuele component.
Dosering
Bij de keuze van de dosering van Amoxiclav Sandoz om een individuele infectie te behandelen moet rekening worden gehouden met:

- De verwachte pathogenen en hun vermoedelijke gevoeligheid voor antibiotica (zie rubriek 4.4)
- De ernst en de plaats van de infectie
- De leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt zoals hieronder wordt weergegeven.

Indien nodig moet worden overwogen om andere presentaties van Amoxiclav Sandoz te gebruiken (bv. presentaties die hogere doses van amoxicilline geven en/of een andere amoxicilline-clavulaanzuurverhouding) (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Het amoxicilline/clavulaanzuur poeder voor oplossing voor injectie of infusie geeft een totale dagdosis van 3000 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur bij toediening zoals hieronder wordt aangeraden. Als een hogere dagdosering van amoxicilline nodig wordt geacht, wordt het aanbevolen een alternatieve intraveneuze formulatie van Amoxiclav Sandoz wordt gebruikt om onnodig hoge dagelijkse dosissen van clavulaanzuur te vermijden.

De duur van de behandeling moet worden bepaald door de respons van de patiënt. Sommige infecties (zoals osteomyelitis) moeten langer worden behandeld. De behandeling mag niet langer duren dan 14 dagen zonder herevaluatie (zie rubriek 4.4 betreffende langdurige behandeling).

Er moet rekening worden gehouden met de plaatselijke richtlijnen voor een geschikte toedieningsfrequentie van amoxicilline/clavulaanzuur.

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Voor behandeling van infecties zoals aangegeven in rubriek 4.1: 1000 mg/ 200 mg om de 8 uur.

Voor chirurgische profylaxe	Bij procedures die minder dan 1 uur duren, bedraagt de aanbevolen dosering 1000 mg/200 mg tot 2000 mg/200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie (Doses van 2000mg/200mg kunnen bereikt worden door het gebruik van een alternatieve intraveneuze formulatie van Amoxiclav Sandoz) Bij procedures die langer dan 1 uur duren, bedraagt de aanbevolen dosering 1000 mg/200 mg tot 2000 mg/200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie met max. 3 doses van 1000 mg/200 mg in 24 uur. Bij duidelijke klinische tekenen van infectie bij de operatie moet postoperatief een normale kuur van intraveneuze of orale behandeling worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Kinderen < 40 kg

Aanbevolen doseringen:

- *Kinderen van 3 maanden en ouder:* 25 mg/5 mg per kg om de 8 uur

- *Kinderen jonger dan 3 maanden of die minder dan 4 kg wegen:* 25 mg/5 mg per kg om de 12 uur.

Ouderen

Een aanpassing van de dosering wordt niet noodzakelijk geacht.

Verminderde nierfunctie

Aanpassingen van de dosering zijn gebaseerd op de maximale aanbevolen hoeveelheid amoxicilline. Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) hoger dan 30 ml/min.

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg:

CrCl: 10-30 ml/min	Initiele dosis van 1000mg/200mg en vervolgens 500mg/100mg tweemaal daags
CrCl < 10 ml/min	Initiele dosis van 1000mg/200mg en vervolgens 500mg/100mg elke 24 uur.
Hemodialyse	Initiele dosis van 1000mg/200mg en vervolgens 500mg/100mg elke 24 uur, plus een dosis van 500 mg/100mg aan het einde van de dialyse (als de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur verminderd zijn)

Kinderen < 40 kg:

CrCl: 10-30 ml/min	25mg/5mg per kg elke 12 uur.
CrCl < 10 ml/min	25mg/5mg per kg elke 24 uur.
Hemodialyse	25mg/5mg per kg elke 24 uur plus een dosis van 12,5mg/2,5mg per kg aan het einde van de dialyse (als de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur verminderd zijn)

Verminderde leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden en de leverfunctie moet regelmatig worden gemonitord (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toediening

Amoxiclav Sandoz is voor intraveneus gebruik.

Amoxiclav Sandoz, 1000 mg/200 mg moet worden toegediend als een intraveneuze injectie over een periode van 3 tot 4 minuten rechtstreeks in een ader of via een infuus over 30 tot 40 min. Amoxicilline/clavulaanzuur is niet geschikt voor intramusculaire toediening.

Kinderen van minder dan 3 maand mogen enkel amoxicilline/clavulaanzuur via infusie toegediend krijgen.

De behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur kan worden gestart met een intraveneus preparaat en worden vervolledigd met een geschikte orale toedieningsvorm, afgestemd op de individuele patiënt.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, een of andere penicilline of voor een van de in rubriek

6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreactie (zoals anafylaxie) op een ander bètalactamantibioticum (zoals een cefalosporine, carbapenem of monobactam).

Voorgeschiedenis van geelzucht/verminderde leverfunctie als gevolg van amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubriek 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor een behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur wordt gestart, moet zorgvuldig worden gezocht naar vroegere overgevoeligheidsreacties op penicillines, cefalosporines of andere bètalactamantibiotica (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactoïde reacties en ernstige reacties van de huid) werden gerapporteerd bij patiënten die met penicilline werden behandeld. Overgevoeligheidsreacties kunnen zich ook ontwikkelen tot het Kounis-syndroom. Dit is een ernstige allergische reactie die kan resulteren in een myocardinfarct (zie rubriek 4.8). Die reacties zullen eerder optreden bij mensen met een voorgeschiedenis van penicillineovergevoeligheid en bij atopische mensen. Als er een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur worden stopgezet en moet een geschikte alternatieve behandeling worden gestart.

Het geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom (*drug-induced enterocolitis syndrome* [DIES]) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline/clavulanaat kregen (zie rubriek 4.8). DIES is een allergische reactie met als belangrijkste symptoom langdurig braken (1-4 uur na toediening van het geneesmiddel), in afwezigheid van allergische huid- of ademhalingssymptomen. Verdere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie omvatten. Er zijn ernstige gevallen geweest, waaronder progressie tot shock.

In geval van een bewezen infectie met een amoxicillinegevoelige kiem moet worden overwogen om amoxicilline/clavulaanzuur te vervangen door amoxicilline conform de officiële richtlijnen.

De presentatie van amoxicilline/clavulaanzuur is mogelijk niet geschikt voor gebruik als er een hoog risico is dat de vermoedelijke pathogenen resistentie vertonen tegen bètalactamantibiotica die niet wordt gemedieerd door bètalactamasen die gevoelig zijn voor remming door clavulaanzuur. Aangezien geen specifieke data voor T>MIC beschikbaar zijn en de data voor vergelijkbare orale presentaties borderline zijn, is deze presentatie mogelijk niet geschikt voor behandeling van penicillineresistente *S. pneumoniae*.

Convulsies kunnen optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die hoge doseringen krijgen (zie rubriek 4.8).

Amoxicilline/clavulaanzuur dient te worden vermeden bij vermoeden van mononucleosis infectiosa omdat patiënten met die ziekte een morbilliforme uitslag kunnen ontwikkelen bij gebruik van amoxicilline.

Concomitant gebruik van allopurinol tijdens behandeling met amoxicilline kan de kans op allergische huidreacties verhogen.

Langdurig gebruik kan soms resulteren in overgroei van niet-gevoelige kiemen.

Het optreden bij de start van de behandeling van een veralgemeend erytheem met koorts en puistjes kan een symptoom zijn van een acute veralgemeende exanthemateuze pustulosis (AGEP) (zie rubriek 4.8). In dat geval moet amoxicilline/clavulaanzuur worden stopgezet en mag nadien geen amoxicilline meer worden gegeven.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur bij patiënten met tekenen van verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

Hepatische evenementen werden vooral gerapporteerd bij mannen en oudere patiënten en kunnen optreden bij een langdurige behandeling. Die evenementen werden zeer zelden gerapporteerd bij kinderen. In alle populaties treden de tekenen en symptomen gewoonlijk op tijdens of kort na de behandeling, maar in sommige gevallen worden ze pas duidelijk enkele weken na stopzetting van de behandeling. Ze zijn gewoonlijk reversibel. Hepatische evenementen kunnen ernstig zijn en in uiterst zeldzame omstandigheden werden sterfgevallen gerapporteerd. Die hebben zich bijna steeds voorgedaan bij patiënten met een ernstige onderliggende ziekte of bij patiënten die nog andere geneesmiddelen innamen die bijwerkingen op de lever kunnen hebben (zie rubriek 4.8).

Met antibiotica geassocieerde colitis werd gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen, waaronder amoxicilline, en kan gaan van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk die diagnose in overweging te nemen bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na toediening van antibiotica. In geval van met antibiotica samenhangende colitis moet amoxicilline/clavulaanzuur onmiddellijk worden stopgezet, moet een arts worden geraadpleegd en moet een geschikte behandeling worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in die situatie gecontra-indiceerd.

Periodieke evaluatie van de functies van orgaansystemen waaronder de nier-, de lever- en de hematopoëtische functie wordt aangeraden tijdens een langdurige behandeling.

Een verlengde protrombinetijd werd zelden gerapporteerd bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur kregen. Er moet een geschikte monitoring worden voorzien als tegelijkertijd anticoagulantia worden voorgeschreven. Een aanpassing van de dosering van orale anticoagulantia kan noodzakelijk zijn om het gewenste antistollingsniveau te handhaven (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosering worden aangepast volgens de mate van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een verminderde urineproductie is in zeldzame gevallen kristallurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, vooral bij parenterale behandeling. Tijdens toediening van hoge doseringen van amoxicilline is het raadzaam te zorgen voor een adequate vochtinname en een goede diurese om de mogelijkheid van amoxicillinekristallurie te verminderen. Bij patiënten met een blaaskatheter moet de doorgankelijkheid van de katheter regelmatig worden gecheckt (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Tijdens behandeling met amoxicilline moeten enzymatische glucoseoxidasemethoden worden gebruikt bij het opsporen van glucose in de urine omdat niet-enzymatische methoden fout positieve uitkomsten kunnen geven.

De aanwezigheid van clavulaanzuur in amoxicilline/clavulaanzuur kan een aspecifieke binding van IgG en albumine aan de membraan van rode bloedcellen veroorzaken met een fout positieve Coombstest als gevolg.

Er zijn gevallen gerapporteerd van positieve testresultaten bij gebruik van de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur kregen en die nadien toch geen *Aspergillus*infectie bleken te hebben. Er werden kruisreacties met niet van Aspergillus afkomstige polysacchariden en polyfuranosen gerapporteerd met de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Voorzichtigheid is dus geboden bij de interpretatie van positieve testresultaten bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur krijgen, en die resultaten moeten worden bevestigd met andere diagnostische methoden.

Amoxiclav Sandoz, 1000 mg/200 mg:
Dit geneesmiddel bevat 62,9 mg (2,7 mmol) natrium per fles, dit komt overeen met 3,145 % van de door het WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 39,3 mg (1,0 mmol) kalium per fles. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die een kaliumarm dieet moeten

volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia en penicillineantibiotica werden in de praktijk veel gebruikt zonder rapporten van interactie. In de literatuur zijn echter gevallen gerapporteerd van een verhoogde international normalised ratio bij patiënten die werden behandeld met acenocoumarol of warfarine en bij wie een amoxicillinekuur werd voorgeschreven. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, moet de protrombinetijd of de international normalised ratio zorgvuldig worden gemonitord bij toevoeging of stopzetting van amoxicilline. Bovendien kan een aanpassing van de dosering van orale anticoagulantia noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Methotrexaat

Penicillines kunnen de uitscheiding van methotrexaat verminderen, waardoor de toxiciteit mogelijk toeneemt.

Probenecide

Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide verlaagt de afscheiding van amoxicilline uit de niertubuli. Gelijktijdig gebruik van probenecide kan resulteren in verhoogde en langdurige bloedspiegels van amoxicilline.

Mycofenolaatmofetil

Verlagingen van de predosisconcentratie van de actieve metabolite, mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% zijn gemeld bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen in de dagen onmiddellijk na de start van orale amoxicilline met clavulaanzuur. De verandering in het predosisniveau is mogelijk geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA-blootstelling.
Daarom is een wijziging in de dosis mycofenolaatmofetil gewoonlijk niet noodzakelijk wanneer er geen klinisch bewijs van transplantaatdysfunctie beschikbaar is. Nauwkeurige klinische controles moeten echter worden uitgevoerd tijdens en vlak na de behandeling met antibiotica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat de dracht, de embryonale/foetale ontwikkeling, het werpen of de postnatale ontwikkeling betreft (zie rubriek 5.3). Beperkte gegevens over het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur tijdens de zwangerschap bij de mens wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. In één enkele studie bij vrouwen met voortijdig scheuren van de vliezen werd gerapporteerd dat een profylactische behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur gepaard kan gaan met een verhoogd risico op necrotiserende enterocolitis bij de pasgeborene. Het gebruik ervan moet worden vermeden tijdens de zwangerschap, tenzij de arts het essentieel acht.

Borstvoeding

Beide stoffen worden in de moedermelk uitgescheiden (er is niets bekend over de effecten van clavulaanzuur op zuigelingen die borstvoeding krijgen). Diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen zijn dan ook mogelijk bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, zodat de borstvoeding misschien moet worden stopgezet. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisering. Amoxicilline/clavulaanzuur mag tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt na een evaluatie van de risico-batenverhouding door de verantwoordelijke arts.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werd geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken. Er kunnen evenwel bijwerkingen optreden (zoals allergische reacties, duizeligheid, convulsies) die een invloed zouden kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het vaakst worden gerapporteerd, zijn diarree, nausea en braken.

In klinische studies en de postmarketingbewaking werden de volgende bijwerkingen waargenomen met amoxicilline/clavulaanzuur gerangschikt volgens de MedDRA-systeemorgaanklasse.

De volgende bewoordingen werden gebruikt om het optreden van bijwerkingen te klasseren.
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100 tot <1/10)
Soms (≥1/1000 tot <1/100)
Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Mucocutane candidosis	Vaak
Overgroei van ongevoelige kiemen	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Reversibele leukopenie (met inbegrip van neutropenie)	Zelden
Trombopenie	Zelden
Reversibele agranulocytose	Niet bekend
Hemolytische anemie	Niet bekend
Verlengde bloedingstijd en protrombinetijd[1]	Niet bekend
Hartaandoeningen	
Kounis-syndroom	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen[10]	
Angio-oedeem	Niet bekend
Anafylaxie	Niet bekend
Serumziekteachtig syndroom	Niet bekend
Overgevoeligheidsvasculitis	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Soms
Hoofdpijn	Soms
Convulsies[2]	Niet bekend
Aseptische meningitis	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	

Tromboflebitis[3]	Zelden
Maag-darmstelselaandoeningen	
Diarree	Vaak
Nausea	Soms
Braken	Soms
Indigestie	Soms
Met antibiotica samenhangende colitis[4]	Niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom	Niet bekend
Pancreatitis acuut	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	
Stijging van de AST en/of de ALT[5]	Soms
Hepatitis[6]	Niet bekend
Cholestatische icterus[6]	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen [7]	
Huiduitslag	Soms
Pruritus	Soms
Urticaria	Soms
Erythema multiforme	Zelden
Stevens-Johnsonsyndroom	Niet bekend
Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend
Bulleuze exfoliatieve dermatitis	Niet bekend
Acute veralgemeende exanthemateuze pustulosis (AGEP)[9]	Niet bekend
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Niet bekend
Symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem (SDRIFE, *Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema*) (bavianensyndroom)	Niet bekend
Lineaire IgA ziekte	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Interstitiële nefritis	Niet bekend
Kristallurie[8] (waaronder acuut nierletsel)	Niet bekend

1 Zie rubriek 4.4
2 Zie rubriek 4.4
3 Op de plaats van injectie
4 Met inbegrip van pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis (zie rubriek 4.4)
5 Een matige stijging van de AST en/of ALT werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met bètalactamantibiotica, maar de significantie van die bevindingen is niet bekend.
6 Die evenementen werden waargenomen met andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4).
7 Als er een overgevoeligheidsdermatitis optreedt, moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.4).
8 Zie rubriek 4.9
9 Zie rubriek 4.4
10 Zie rubrieken 4.3 en 4.4

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen van overdosering

Er kunnen gastro-intestinale symptomen en stoornissen van de water-en-elektrolytenbalans optreden. Amoxicillinekristallurie, soms leidende tot nierinsufficiëntie, werd waargenomen (zie rubriek 4.4).

Er kunnen convulsies optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die hoge doses krijgen.

Amoxicilline kan neerslaan in een blaaskatheter, vooral na intraveneuze toediening van hoge doses. De doorgankelijkheid van de katheter moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Behandeling van intoxicatie

Gastro-intestinale symptomen kunnen symptomatisch worden behandeld met aandacht voor de water-en-elektrolytenbalans.

Amoxicilline/clavulaanzuur kan met hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van penicillines, incl. bètalactamaseremmers; ATC-code: J01CR02.

Werkingsmechanisme

Amoxicilline is een semisynthetische penicilline (bètalactamantibioticum), die een of meer enzymen (vaak penicillinebindende proteïnen, PBP's genoemd) remt bij de biosynthese van bacteriële peptidoglycanen, een integrale structurele component van de bacteriële celwand. Remming van de synthese van peptidoglycanen leidt tot een verzwakking van de celwand, wat gewoonlijk wordt gevolgd door cellyse en de dood.

Amoxicilline kan worden afgebroken door bètalactamasen, die worden geproduceerd door resistente bacteriën. Het werkingsspectrum van amoxicilline alleen omvat dus geen kiemen die die enzymen produceren.

Clavulaanzuur is een bètalactam dat structureel verwant is met penicillines. Het inactiveert bepaalde bètalactamasen en voorkomt zo inactivering van amoxicilline. Clavulaanzuur alleen heeft geen klinisch bruikbaar antibacterieel effect.

Farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) relatie

De tijd boven de minimale remmende concentratie (T>MIC) wordt beschouwd als de belangrijkste determinant van doeltreffendheid van amoxicilline.

Mechanismen van resistentie

De belangrijkste twee mechanismen van resistentie tegen amoxicilline/clavulaanzuur zijn:

- inactivering door bacteriële bètalactamasen die niet worden geremd door clavulaanzuur, met inbegrip van klasse, B, C en D.
- verandering van de PBP's, waardoor de affiniteit van het antibacteriële middel voor het doelwit vermindert.

Ondoorlaatbaarheid van de bacteriën of effluxpompmechanismen kunnen bacteriële resistentie veroorzaken of ertoe bijdragen, vooral bij gramnegatieve bacteriën.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

De interpretatiecriteria voor MRC (minimale remmende concentratie) voor gevoeligheidstesten zijn vastgesteld door het Europees Comité voor Antimicrobiële Gevoeligheidstesten (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor amoxicilline/clavulaanzuur en worden hier vermeld:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

De prevalentie van resistentie kan geografisch en mettertijd variëren voor geselecteerde species. Lokale informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig, moet het advies van een expert worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het middel minstens bij sommige types van infecties twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species
Aerobe grampositieve micro-organismen *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus (*meticillinegevoelig)[£] *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* en andere bètahemolytische streptokokken *Streptococcus viridansgroep* Aerobe gramnegatieve micro-organismen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoeae*[§] *Pasteurella multocida* Anaerobe micro-organismen *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe grampositieve micro-organismen *Enterococcus faecium* [$] Aerobe gramnegatieve micro-organismen *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca*

Klebsiella pneumoniae *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Inherent resistente micro-organismen
Aerobe gramnegatieve micro-organismen *Acinetobacter* sp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter* sp. *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia* Andere micro-organismen *Chlamydia trachomatis* *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Van nature uit intermediaire gevoeligheid als er geen verworven mechanisme van resistentie is. £ Alle meticillineresistente stafylokokken zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur. § Alle stammen met een amoxicillineresistentie die niet wordt gemedieerd door bètalactamasen, zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur. 1 Deze presentatie van amoxicilline/clavulaanzuur is misschien niet geschikt voor de behandeling van een *Streptococcus pneumoniae* die resistent is tegen penicilline (zie rubrieken 4.2 en 4.4). 2 Stammen met een verminderde gevoeligheid werden in sommige landen in de EU gerapporteerd met een frequentie van meer dan 10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische resultaten van studies waarin amoxicilline/clavulaanzuur werd toegediend aan groepen gezonde vrijwilligers als 500mg/100mg of 1000 mg/200 mg in een bolus intraveneuze injectie zijn hieronder weergegeven.

Gemiddelde (± SD) farmacokinetische parameters
Bolus intraveneuze injectie

Toegediende dosis	Amoxicilline				
	Dosis	Gemiddelde piekserumconcentratie (µg/ml)	T 1/2 (uur)	AUC (uur.mg/l)	Urinaire recuperatie (%, 0 to 6 uur)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4

		Clavulaanzuur			
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8
AMX – amoxicilline, CA – clavulaanzuur					

Distributie

Ongeveer 25% van de totale hoeveelheid clavulaanzuur in het plasma en 18% van de totale hoeveelheid amoxicilline in het plasma zijn gebonden aan eiwitten. Het ogenschijnlijke distributievolume is ongeveer 0,3-0,4 l/kg voor amoxicilline en ongeveer 0,2 l/kg voor clavulaanzuur.

Na intraveneuze toediening werd zowel amoxicilline als clavulaanzuur teruggevonden in de galblaas, het abdominale weefsel, de huid, het vetweefsel, de spierweefsels, het synoviaal en peritoneaal vocht, gal en etter. Amoxicilline gaat niet goed over in het cerebrospinale vocht.

In dierexperimenteel onderzoek werd geen significante weefselretentie van materiaal afkomstig van amoxicilline of clavulaanzuur teruggevonden. Zoals de meeste penicillines kan amoxicilline in moedermelk worden teruggevonden. Er worden ook sporenhoeveelheden van clavulaanzuur gevonden in de moedermelk (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Amoxicilline wordt gedeeltelijk in de urine uitgescheiden als inactief penicilloïnezuur in hoeveelheden die gelijk zijn aan maximaal 10 tot 25% van de initiële dosis. Clavulaanzuur wordt bij de mens sterk gemetaboliseerd en in de urine en de feces en als koolzuurgas in de uitgeademde lucht geëlimineerd.

Eliminatie

De belangrijkste route van eliminatie van amoxicilline is via de nieren, terwijl clavulaanzuur wordt geëlimineerd via renale en andere mechanismen.

Amoxicilline/clavulaanzuur heeft een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 l/uur bij gezonde proefpersonen. Amoxicilline wordt voor ongeveer 60 tot 70% en clavulaanzuur voor ongeveer 40 tot 65% in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden tijdens de eerste 6 uur na toediening van één enkele intraveneuze bolusinjectie van 500/100 mg of 1000/200 mg. In meerdere studies werd vastgesteld dat de urinaire excretie van amoxicilline 50-85% bedraagt in 24 uur en die van clavulaanzuur 27-60%. Het grootste deel van clavulaanzuur wordt binnen 2 uur na toediening uitgescheiden.

Concomitant gebruik van probenecide vertraagt de excretie van amoxicilline, maar vertraagt de renale excretie van clavulaanzuur niet (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De eliminatiehalfwaardetijd van amoxicilline is vergelijkbaar bij kinderen van ongeveer 3 maanden tot 2 jaar en bij oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (met inbegrip van premature pasgeborenen) mag de toedieningsfrequentie tijdens de eerste levensweek niet hoger zijn dan tweemaal per dag gezien de onrijpheid van de renale eliminatieweg.

Ouderen

Oudere patiënten vertonen gemakkelijker een verminderde nierfunctie en daarom is voorzichtigheid

geboden bij het selecteren van de dosering en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te monitoren.

Verminderde nierfunctie

De totale serumklaring van amoxicilline/clavulaanzuur daalt naarmate de nierfunctie vermindert. De klaring van amoxicilline daalt meer dan die van clavulaanzuur omdat een hoger percentage van amoxicilline via de nieren wordt geëxcreteerd. De dosering bij nierinsufficiëntie moet dan ook onnodige accumulatie van amoxicilline voorkomen en toch adequate spiegels van clavulaanzuur handhaven (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij de dosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie en de leverfunctie moet regelmatig worden gemonitord.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Bij studies van de toxiciteit van herhaalde dosering die bij honden werden uitgevoerd met amoxicilline/clavulaanzuur, werden irritatie van de maag, braken en een verkleuring van de tong waargenomen.

Er werden geen studies van het carcinogene potentieel uitgevoerd met amoxicilline/clavulaanzuur of zijn bestanddelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Amoxiclav Sandoz mag niet worden vermengd met oplossingen van aminozuren, vetemulsies, bloed en glucoseoplossingen.

Amoxiclav Sandoz is minder stabiel in infusies die dextraan of bicarbonaat bevatten. Een gereconstitueerde oplossing mag dan ook niet worden toegevoegd aan dergelijke infusies, maar kan in de veneuze lijn worden geïnjecteerd over drie tot vier minuten.

Gezien de inactivering van aminoglycosiden door amoxicilline moet in-vitrovermenging worden vermeden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Gereconstitueerde oplossing:
De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond voor de gereconstitueerde oplossing voor injectie gedurende 15 minuten indien bewaard bij 25°C en voor de gereconstitueerde oplossing voor infusie gedurende 60 minuten indien bewaard bij 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vanuit een microbiologisch standpunt dienen de injectie- en infusieoplossingen onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij de methode van reconstitutie het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities van het gereconstitueerde product de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bewaren beneden 25 °C, de container in de buitenverpakking bewaren.

Bewaarcondities na reconstitutie
Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons:
Injectieflacons van 20 ml van kleurloos type II-glas met een gehalogeneerde butylrubber stop en een aluminiumaftreklipje.
Verpakkingsgrootten met 1, 5, 10, 20, 30, 50 and 100 injectieflacons

Fles:
Type II kleurloze glazen flessen van 50 ml met stop van gehalogeneerd butylrubber en aluminium flip-off-dop
Verpakkingsgrootte: 1, 5 en 10 flessen

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De reconstitutie dient te gebeuren in aseptische omstandigheden. De oplossing moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op partikels. De oplossing mag alleen worden gebruikt als ze helder is en geen partikels bevat. Niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Enkel voor eenmalig gebruik.

Bereiding van intraveneuze injecties:

Injectieflacons van 1000mg/200mg worden verdund met 20 ml water voor injectie.

Injectieflacon van	Water voor injectie	Volume na reconstitutie *	Concentratie na reconstitutie *
1000/200 mg	20 ml	20,25 ml	49,4/9,9 mg/ml

* gegevens gebaseerd op laboratoriumonderzoeken

Bereiding van intraveneuze infusies:
Injectieflacons van 1000 mg/200 mg worden verdund met 20 ml water voor injectie of de volgende vloeistoffen: fysiologische zoutoplossing, natriumlactaat 167 mmol/l, Ringeroplossing, Hartmannoplossing.
De reconstitutie van gebruiksklare oplossing voor infusie dient in twee stappen te gebeuren om de reconstitutie van het nodige volume voor oplossing voor infusie mogelijk te maken:
De injectieflacon van 1000 mg/200 mg wordt eerst in de injectieflacon gereconstitueerd met een van de compatibele intraveneuze vloeistoffen. Deze oplossing wordt vervolgens overgebracht in een geschikte infusiezak die dezelfde compatibele vloeistof moet bevatten als gebruikt voor reconstitutie, met een volume van 50 ml tot maximaal 100 ml.
Gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities moeten opgevolgd worden.

Flessen van 1000/200 mg worden verdund met 50 ml water voor injectie of met de volgende vloeistoffen: fysiologische zoutoplossing, natriumlactaat 167 mmol/l, Ringer-oplossing, Hartmann-oplossing.

Als het product wordt opgelost in water voor injectie zoals gespecificeerd, mag die oplossing worden vermengd met de volgende oplosmiddelen: water voor injectie, fysiologische zoutoplossing, natriumlactaat 167 mmol/l, Ringeroplossing, Hartmannoplossing.

Fles van	Water voor injectie	Volume na reconstitutie *	Concentratie na reconstitutie *
1000/200 mg	50 ml	50,15 ml	19,9/4,0 mg/ml

Oplossingen voor intraveneuze infusie moeten volledig worden toegediend binnen 60 minuten na de bereiding

Na oplossing in water voor injectie kan een voorbijgaande roze kleur verschijnen; de oplossing zal daarna weer snel helder worden. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, strokleurige oplossing zonder deeltjes.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amoxiclav Sandoz 1000mg/200mg: BE271196 – BE508720

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2005
Datum van laatste verlenging: 02 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 05/2026