

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Amoxiclav Sandoz 500 mg/50 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 500 mg amoxicilline (onder de vorm van natriumzout) en 50 mg clavulaanzuur (onder de vorm van kaliumzout).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Het natriumgehalte van elke injectieflacon is 1,4 mmol. Het kaliumgehalte van elke injectieflacon is 0,3 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 rubriek 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 pneumonia
- Cystitis
- Pyelonefritis
- Infecties van de huid en weke delen, vooral cellulitis, dierenbeten, ernstig tandabces met zich uitbreidende cellulitis
- Bot- en gewrichtsinfecties, vooral osteomyelitis
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de vrouwelijke geslachtsorganen.

Profylaxe tegen infecties die gepaard gaan met ingrijpende chirurgische procedures bij volwassenen, zoals procedures aan:

- Het maag-darmkanaal
- De bekkenholte
- Het hoofd en de nek
- De galwegen.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een geschikt gebruik van antibacteriële middelen.

## **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 antibacteriële middelen (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 (bijv. presentaties die hogere doses van amoxicilline geven en/of een andere amoxicilline-clavulaanzuurverhouding) (zie rubriek 5.1).

Dit amoxicilline/clavulaanzuur-poeder voor oplossing voor injectie of infusie geeft een totale dagdosering van 6000 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur bij toediening zoals hieronder wordt aangeraden. Als een hogere dagdosering van amoxicilline nodig wordt geacht, mag dit niet worden bereikt door de dosis amoxicilline/clavulaanzuur te verhogen, om onnodig hoge dagdoseringen 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 evaluatie (zie rubriek 4.4 betreffende langdurige behandeling).

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

### Volwassenen en kinderen $\geq$ 40 kg

Aanbevolen doseringen voor de behandeling van infecties zoals aangegeven in rubriek 4.1:

- 1000 mg/100 mg om de 8-12 uur of
- 2000 mg/200 mg om de 12 uur

Voor heel ernstige infecties mag de dosis verhoogd worden tot maximaal 2000 mg/200 mg om de 8 uur.

Voor chirurgische profylaxe	<p>Bij procedures die minder dan 1 uur duren, bedraagt de aanbevolen dosering 1000 mg/100 mg tot 2000 mg/200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie.</p> <p>Bij procedures die langer dan 1 uur duren, bedraagt de aanbevolen dosering 1000 mg/100 mg tot 2000 mg/200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie met max. 3 doses van 1000 mg/100 mg in 24 uur.</p> <p>Bij duidelijke klinische tekenen van infectie bij de operatie moet postoperatief een normale kuur van intraveneuze of orale behandeling worden gegeven.</p>
-----------------------------	--

### *Pediatrische patiënten*

#### Kinderen < 40 kg

Aanbevolen doseringen:

- *Kinderen van 3 maanden en ouder: 50 mg/5 mg per kg om de 8 uur*
- *Kinderen jonger dan 3 maanden oud of die minder dan 4 kg wegen: 50 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.

Amoxiclav Sandoz 500 mg/50 mg

Bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min wordt het gebruik van presentaties van amoxicilline/clavulaanzuur met een verhouding tussen amoxicilline en clavulaanzuur van 10:1 niet aangeraden, omdat er geen aanpassingen van de dosering beschikbaar zijn. Bij dergelijke patiënten worden formuleringen van amoxicilline/clavulaanzuur met een verhouding tussen amoxicilline en clavulaanzuur van 5:1 aangeraden.

#### Verminderde leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden en de leverfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Wijze van toediening

Amoxiclav Sandoz is voor intraveneus gebruik.

Amoxiclav Sandoz 500 mg/50 mg

Amoxiclav Sandoz 500 mg/50 mg mag worden toegediend als een trage intraveneuze injectie over een periode van 3 tot 4 min. rechtstreeks in een ader of via een infuus over 30 tot 40 min. Amoxicilline/clavulaanzuur is niet geschikt voor intramusculaire toediening.

Kinderen van jonger dan 3 maanden oud 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 een 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**

Voordat een behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur wordt opgestart, moet zorgvuldig worden gezocht naar eerdere 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 een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur worden stopgezet en moet een geschikte alternatieve behandeling worden opgestart.

Het geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom (*drug-induced enterocolitis syndrome* [DIES]) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline/clavulaanaat 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) amoxicillinegevoelig(e) organisme(n) moet worden overwogen om amoxicilline/clavulaanzuur te vervangen door amoxicilline conform de officiële richtlijnen.

Deze 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. In aanbevolen doseringen van maximaal 1000 mg/100 mg om de 8 uur is deze presentatie mogelijk niet geschikt voor behandeling van penicillineresistente *S. pneumoniae*. Om deze pathogeen onder controle

te houden, is een dosering van minstens 2000 mg/200 mg om de 12 uur vereist.

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 na gebruik van amoxicilline.

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

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

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 pustulose (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 een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.8).

Hepatische voorvallen werden vooral gerapporteerd bij mannen en oudere patiënten, en kunnen optreden bij een langdurige behandeling. Die voorvallen werden zeer zelden gerapporteerd bij kinderen. In alle populaties treden de tekenen en symptomen gewoonlijk tijdens of kort na de behandeling op, maar in sommige gevallen worden ze pas verschillende weken na stopzetting van de behandeling duidelijk. Ze zijn gewoonlijk omkeerbaar. Hepatische voorvallen 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 uiteenlopen 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 geassocieerde colitis moet amoxicilline/clavulaanzuur onmiddellijk worden stopgezet, moet een arts worden geraadpleegd en moet een geschikte behandeling worden opgestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Periodieke evaluatie van de functies van de orgaansystemen waaronder de nier-, 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 controle 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 kristalurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, vooral bij parenterale behandeling. Tijdens de toediening van hoge doseringen van amoxicilline is het raadzaam te zorgen voor een adequate vochtinname en een goede

urineproductie om de mogelijkheid van amoxicillinekristalurie te verminderen. Bij patiënten met een blaaskatheter moet de doorgankelijkheid van de katheter regelmatig worden gecontroleerd (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 vals-positieve uitkomsten kunnen geven.

De aanwezigheid van clavulaanzuur in amoxicilline/clavulaanzuur kan een aspecifieke binding van IgG en albumine aan de membranen van rode bloedcellen veroorzaken met een vals-positieve Coombs-test 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 500 mg/50 mg

Dit geneesmiddel bevat 31,5 mg (1,4 mmol) natrium per injectieflacon of fles, dit komt overeen met 1,57 % van de door het WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 9,8 mg (0,3 mmol) kalium per injectieflacon of fles.

#### **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 aan wie een amoxicillinekuur werd voorgeschreven. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, moet de protrombinetijd of international normalised ratio zorgvuldig worden gecontroleerd bij toevoeging of stopzetting van amoxicilline. Bovendien kan een aanpassing van de dosering van orale anticoagulantia noodzakelijk zijn (zie rubriek 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 concentratie vóór de dosis van de actieve metaboliet mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% zijn gemeld bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen in de dagen volgend op de start van orale amoxicilline met clavulaanzuur. De verandering in het niveau van vóór de dosis 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 transplantaatdisfunctie beschikbaar is. Grondige klinische controles moeten echter worden uitgevoerd tijdens de combinatie 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 betreft de dracht, embryonale/foetale ontwikkeling, het werpen of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Bepaalde 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 de 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 en het vermogen om machines te bedienen. 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, misselijkheid en braken.

In klinische studies en tijdens de postmarketing-surveillance 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 ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Mucocutane candidose	Vaak
Overgroei van niet-gevoelige organismen	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Omkeerbare leukopenie (met inbegrip van neutropenie)	Zelden
Trombocytopenie	Zelden
Omkeerbare agranulocytose	Niet bekend
Hemolytische anemie	Niet bekend
Verlengde bloedingstijd en protrombinetijd <sup>1</sup>	Niet bekend
<b>Hartaandoeningen</b>	
Kounis-syndroom	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen<sup>10</sup></b>	
Angio-oedeem	Niet bekend
Anafylaxie	Niet bekend
Serumziekteachtig syndroom	Niet bekend
Overgevoeligheidsvasculitis	Niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Duizeligheid	Soms
Hoofdpijn	Soms
Convulsies <sup>2</sup>	Niet bekend
Aseptische meningitis	Niet bekend
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Tromboflebitis <sup>3</sup>	Zelden
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Diarree	Vaak
Misselijkheid	Soms
Braken	Soms
Indigestie	Soms
Met antibiotica geassocieerde colitis <sup>4</sup>	Niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom	Niet bekend
Pancreatitis acuut	Niet bekend
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Stijging van de ASAT en/of ALAT <sup>5</sup>	Soms
Hepatitis <sup>6</sup>	Niet bekend
Cholestatische geelzucht <sup>6</sup>	Niet bekend

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen <sup>7</sup></b>	
Huiduitslag	Soms
Pruritus	Soms
Urticaria	Soms
Erythema multiforme	Zelden
Syndroom van Stevens-Johnson	Niet bekend
Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend
Bulleuze exfoliatieve dermatitis	Niet bekend
Acute veralgemeende exantheemateuze pustulose (AGEP) <sup>9</sup>	Niet bekend
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Niet bekend
Symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem (SDRIFE, <i>Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema</i> ) (bavianensyndroom)	Niet bekend
Lineaire IgA ziekte	Niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Interstitiële nefritis	Niet bekend
Kristalurie <sup>8</sup> (waaronder acuut nierletsel)	Niet bekend
<p>1 Zie rubriek 4.4  2 Zie rubriek 4.4  3 Op de plaats van injectie  4 Met inbegrip van pseudomembraneuze colitis en hemorrhagische colitis (zie rubriek 4.4)  5 Een matige stijging van de ASAT en/of ALAT werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met bètalactamantibiotica, maar de significantie van die bevindingen is niet bekend.  6 Deze voorvallen 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 rubriek 4.3 en 4.4</p>	

### **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](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen en tekenen van overdosering

Er kunnen gastrointestinale symptomen en stoornissen van de water- en elektrolytenbalans optreden. Amoxicillinekristalurie, soms leidende tot nierfalen, werd waargenomen (zie rubriek 4.4).

Convulsies kunnen optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die hoge doseringen krijgen.

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

#### Behandeling van intoxicatie

Gastrointestinale 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 bacterieel peptidoglycaan, een integrale structurele component van de bacteriële celwand. Remming van de synthese van peptidoglycaan leidt tot een verzwakking van de celwand, wat gewoonlijk wordt gevolgd door cellyse en -dood.

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

Clavulaanzuur is een bètalactam dat structureel verwant is met penicillines. Het inactieveert bepaalde bètalactamase-enzymen 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 bepalende factor van doeltreffendheid voor amoxicilline.

#### Mechanismen van resistentie

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

- inactivering door bacteriële bètalactamasen die niet zelf 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](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 ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het middel minstens bij sommige types infecties twijfelachtig is.

<b>Vaak gevoelige species</b>
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinegevoelig) <sup>‡</sup> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> en andere bètahemolytische streptokokken <i>Streptococcus viridans</i> -groep
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>§</sup> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<b>Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup>
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<b>Inherent resistente organismen</b>
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u>

*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 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 rubriek 4.2 en 4.4).

2 Stammen met een verminderde gevoeligheid werden in sommige landen in de EU gerapporteerd met een frequentie van hoger dan 10%.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De farmacokinetische resultaten voor studies waarin amoxicilline/clavulaanzuur werd toegediend aan groepen gezonde vrijwilligers als 2000 mg/200 mg gegeven als een intraveneuze infusie over een periode van 30 min. zijn hieronder weergegeven.

Gemiddelde ( $\pm$ SD) farmacokinetische parameters Intraveneuze infusie over een periode van 30 min.					
Toegediende dosering	Amoxicilline				
	Dosering	Gemiddelde piekserumconcentratie ( $\mu$ g/ml)	T 1/2 (u)	AUC (u.mg/l)	Urinaire recuperatie (% 0 tot 6 u)
	Amoxicilline				
AMX/CA 2000 mg/200 mg	2000 mg	108 $\pm$ 21	-	119 $\pm$ 10,6	74,7
	Clavulaanzuur				

AMX/CA 2000 mg/200 mg	200 mg	13,9 ± 2,8	-	18,2 ± 3,0	51,4
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 is 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 werden 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 wordt onvoldoende verspreid 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 kunnen ook sporenhoeveelheden van clavulaanzuur in de moedermelk worden teruggevonden (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 uitgebreid gemetaboliseerd, en in de urine en de feces als koolzuurgas in de uitgedemde lucht geëlimineerd.

### Eliminatie

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

Amoxicilline/clavulaanzuur heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 l/u 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 de toediening van één enkele intraveneuze bolusinjectie van 500/100 mg of 1000/200 mg. In meerdere studies werd vastgesteld dat de uitscheiding in de urine van amoxicilline 50-85% bedraagt in 24 uur en die van clavulaanzuur 27-60%. Het grootste deel van clavulaanzuur wordt binnen de eerste 2 uur na de toediening uitgescheiden.

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

### Pediatrische patiënten

De eliminatiehalfwaardetijd van amoxicilline is vergelijkbaar voor kinderen van ongeveer 3 maanden tot 2 jaar oud en 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 controleren.

### 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 amoxicilline *via* de nieren wordt uitgescheiden. De dosering bij een verminderde nierfunctie 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 gecontroleerd.

## **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.

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doseringen die bij honden werden uitgevoerd met amoxicilline/clavulaanzuur werden irritatie van de maag, braken en een verkleuring van de tong waargenomen.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken verricht met amoxicilline/clavulaanzuur of de bestanddelen ervan.

## **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 een periode van 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 van 20 ml in kleurloos glas van type II met gehalogeneerde butyl rubber stop en aluminium aftrekclipje.

Verpakkingen voor 1, 5, 10, 20, 30, 50 en 100 injectieflacons

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 vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes. De oplossing mag alleen worden gebruikt als ze helder is en geen deeltjes bevat. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Enkel voor eenmalig gebruik.

##### Bereiding van intraveneuze injecties:

Injectieflacons van 500/50 mg worden verdund met 10 ml water voor injectie.

Injectieflacon van	Water voor injectie	Volume na reconstitutie *	Concentratie na reconstitutie *
500/50 mg	10 ml	10,1 ml	49,5/5,0 mg/ml

\*gegevens op basis van laboratoriumstudies

##### Bereiding van intraveneuze infusies:

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 500/50 mg wordt eerst in de injectieflacon gereconstitueerd met een van de compatibele intraveneuze vloeistoffen. Die oplossing wordt dan overgeheveld in een geschikte infuuszak die dezelfde compatibele vloeistof dient te bevatten als werd gebruikt voor de reconstitutie. Er moet worden gezorgd voor gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Injectieflacons van 500/50 mg worden verdund met 25 ml of tot 50 ml water voor injectie of de volgende vloeistoffen: fysiologische zoutoplossing, natriumlactaat 167 mmol/l, Ringeroplossing, Hartmannoplossing.

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.

Oplossingen voor intraveneuze infusie dienen volledig te worden toegediend binnen 60 minuten na de bereiding ervan.

Na oplossing in water voor injectie kan tijdelijk een roze kleur verschijnen; de oplossing zal snel daarna opnieuw 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, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amoxiclav Sandoz 500mg/50mg: BE471875

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 11 augustus 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 02/2026

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026