

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxiclav Sandoz 875 mg/125 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 875 mg amoxicilline (als trihydraat) en 125 mg clavulaanzuur (als kaliumclavulanaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Langwerpige, witte tot lichtgele filmomhulde tabletten met een breukstreep op beide kanten.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

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):

- Acute bacteriële sinusitis (goed gediagnosticeerd)
- Acute otitis media
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd)
- Community acquired pneumonie
- Cystitis
- Pyelonefritis
- Huid- en wekedeleninfecties, vooral cellulitis, dierenbeten, ernstig tandabces met zich uitspreidende cellulitis
- Bot- en gewrichtsinfecties, vooral osteomyelitis.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De doseringen worden uitgedrukt in termen van hoeveelheid amoxicilline/clavulaanzuur behalve als de doseringen worden vermeld met de naam van een individuele component.

Bij het selecteren van een dosering van Amoxiclav Sandoz om een individuele infectie te behandelen, moet rekening worden gehouden met:

- de verwachte pathogenen en hun waarschijnlijke 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 weergegeven.

Indien nodig moet het gebruik van alternatieve presentaties van Amoxiclav Sandoz (bv. die hogere doses amoxicilline en/of een andere verhouding van amoxicilline en clavulaanzuur bevatten) worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Voor volwassenen en kinderen ≥ 40 kg geeft deze vorm van Amoxiclav Sandoz een totale dagdosering van 1.750 mg amoxicilline/250 mg clavulaanzuur bij toediening tweemaal per dag en van 2.625 mg amoxicilline/375 mg clavulaanzuur bij toediening driemaal per dag zoals hieronder aanbevolen. Bij kinderen < 40 kg geeft deze vorm van Amoxiclav Sandoz een maximale dagdosering van 1.000-2.800 mg amoxicilline/143-400 mg clavulaanzuur bij toediening zoals hieronder aanbevolen. Als ervan wordt uitgegaan dat een hogere dagdosering van amoxicilline vereist is, wordt aanbevolen een ander preparaat van Amoxiclav Sandoz te kiezen om toediening van onnodig hoge dagdoseringen van clavulaanzuur te voorkomen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De duur van de behandeling hangt af van de respons van de patiënt. Sommige infecties (bv. osteomyelitis) moeten langer worden behandeld. De behandeling mag niet langer duren dan 14 dagen zonder herevaluatie (zie rubriek 4.4 wat langdurige behandeling betreft).

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Aanbevolen doseringen:

- standaarddosering: (voor alle indicaties) 875 mg/125 mg tweemaal per dag;
- hogere dosis - (vooral voor infecties zoals otitis media, sinusitis, lageluchtwegeninfecties en urineweginfecties): 875 mg/125 mg driemaal per dag.

Kinderen < 40 kg

Kinderen kunnen worden behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur tabletten, suspensies of pediatrie sachets.

Aanbevolen doseringen:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dag tot 45 mg/6,4 mg/kg/dag over twee dosissen;
- tot 70 mg/10 mg/kg/dag over twee dosissen kan worden overwogen voor sommige infecties (zoals otitis media, sinusitis en lageluchtwegeninfecties).

Aangezien de tabletten niet kunnen worden verdeeld, mogen kinderen die minder dan 25 kg wegen, niet worden behandeld met Amoxiclav Sandoz tabletten.

De onderstaande tabel toont de ontvangen dosering (mg/kg lichaamsgewicht) bij kinderen die 25 kg tot 40 kg wegen, bij toediening van één enkele tablet van 875 mg/125 mg.

Lichaamsgewicht (kg)	40	35	30	25	Aanbevolen eenheidsdosis [mg/kg lichaamsgewicht] (zie hoger)
Amoxicilline [mg/kg]	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5

lichaamsgewicht per eenheidsdosis (1 filmomhulde tablet)					(tot 35)
Clavulaanzuur [mg/kg lichaamsgewicht per eenheidsdosis (1 filmomhulde tablet)]	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (tot 5)

Kinderen die minder dan 25 kg wegen, worden bij voorkeur behandeld met Amoxiclav Sandoz suspensie of pediatrische sachets.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor 7:1-formuleringen van Amoxiclav Sandoz voor dosissen hoger dan 45 mg/6,4 mg/kg per dag bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Er zijn geen klinische gegevens voor 7:1-formuleringen van Amoxiclav Sandoz voor patiënten jonger dan 2 maanden. Voor die populatie kunnen dan ook geen dosisaanbevelingen worden gedaan.

Ouderen

Een aanpassing van de dosering wordt niet noodzakelijk geacht.

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een creatinineklaring (CrCL) hoger dan 30 ml/min.

Bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min, wordt het gebruik van Amoxiclav Sandoz met 7:1-formuleringen van amoxicilline en clavulaanzuur niet aanbevolen, omdat geen aanbevelingen voor het aanpassen van de dosering beschikbaar zijn.

Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Amoxiclav Sandoz is voor oraal gebruik.

Amoxiclav Sandoz moet worden toegediend bij een maaltijd om mogelijke gastro-intestinale intolerantie te verminderen.

De behandeling kan parenteraal worden gestart volgens de SPK van de iv vorm en kan worden voortgezet met een oraal preparaat.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een of andere penicilline of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Voorgeschiedenis van geelzucht/leverinsufficiëntie 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 nagevraagd naar vroegere overgevoeligheidsreacties op penicillines, cefalosporines of andere bètalactamantibiotica (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactoïde reacties en ernstige reacties van de huid) werden gerapporteerd bij patiënten die een behandeling met penicilline kregen. 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). Deze reacties zullen eerder optreden bij personen met een voorgeschiedenis van penicillineovergevoeligheid en bij atopische personen. Als een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur worden stopgezet en moet een gepaste alternatieve behandeling worden gestart.

Het geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitisyndroom (drug-induced enterocolitis syndrome [DIES]) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline/clavulaanzuur 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 ademhalingsymptomen. 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 amoxicillinegevoelige kiemen, moet worden overwogen om over te schakelen van amoxicilline/clavulaanzuur op amoxicilline conform de officiële richtlijnen.

Deze presentatie van Amoxiclav Sandoz is niet geschikt voor gebruik als er een hoge kans is dat de vermoedelijke pathogenen minder gevoelig zijn voor of resistent tegen bètalactamantibiotica als de resistentie niet wordt gemedieerd door bètalactamasen die gevoelig zijn voor remming door clavulaanzuur. Deze presentatie mag niet worden gebruikt om penicillineresistente *S. pneumoniae* te behandelen.

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

Amoxicilline/clavulaanzuur moet worden vermeden bij vermoeden van mononucleosis infectiosa aangezien er dan een morbilliforme rash kan optreden na gebruik van amoxicilline.

Concomiterend gebruik van allopurinol tijdens behandeling met amoxicilline kan de waarschijnlijkheid van allergische huidreacties verhogen.

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

Optreden van een veralgemeend erytheem met pustulae en koorts bij de start van de behandeling kan een symptoom zijn van een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) (zie rubriek 4.8). In dat geval moet Amoxiclav Sandoz worden stopgezet en is verdere toediening van amoxicilline gecontra-indiceerd.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur bij patiënten met tekenen van

leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.8).

Hepatische bijwerkingen werden vooral gerapporteerd bij mannen en oudere patiënten en kunnen samenhangen met een lange behandeling. Die bijwerkingen 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 duidelijk enkele weken na stopzetting van de behandeling. Die zijn gewoonlijk reversibel.

Hepatische bijwerkingen kunnen ernstig zijn en in uiterst zeldzame gevallen werden sterfgevallen gerapporteerd. Die hebben zich bijna altijd voorgedaan bij patiënten met een ernstige onderliggende ziekte of patiënten die concomiterende geneesmiddelen innamen waarvan bekend is dat ze bijwerkingen op de lever kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.8).

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

Periodieke evaluatie van orgaansysteemfuncties waaronder de nier-, de lever- en de hematopoëtische functie is raadzaam bij een langdurige behandeling.

Een verlengde protrombinetijd werd zelden gerapporteerd bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur kregen. Een geschikte monitoring is geïndiceerd als tevens anticoagulantia worden voorgeschreven. Een aanpassing van de dosering van de orale anticoagulantia kan noodzakelijk zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosering worden aangepast volgens de graad van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een verminderde diuresis werd zeer zelden kristalurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, vooral bij parenterale behandeling. Tijdens toediening van hoge doses amoxicilline is het raadzaam te zorgen voor een adequate vochtinname en diuresis om de mogelijkheid van amoxicillinekristalurie te verkleinen. 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 testen op aanwezigheid van glucose in de urine omdat de uitkomsten fout positief kunnen zijn met niet-enzymatische methoden.

De aanwezigheid van clavulaanzuur in Amoxiclav Sandoz kan een niet-specifieke binding van IgG en albumine aan de membraan van rode bloedcellen veroorzaken, wat kan leiden tot een fout positieve Coombs test.

Er zijn gevallen gerapporteerd van positieve testresultaten met de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur kregen en die nadien toch geen *Aspergillus*infectie bleken te vertonen. Kruisreacties met niet-*Aspergillus* polysacchariden en -polyfuranosen met Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test werden gerapporteerd. Daarom

is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van positieve testresultaten bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur krijgen, en moeten die resultaten worden bevestigd met andere diagnostische methoden.

Amoxiclav Sandoz bevat natrium.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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 op acenocoumarol of warfarine stonden en bij wie een kuur van amoxicilline 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 het nodig zijn de dosering van de orale anticoagulantia aan te passen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Methotrexaat

Penicillines kunnen de excretie van methotrexaat verminderen, waardoor de toxiciteit kan toenemen.

Probenecide

Concomiterend gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide verlaagt de secretie van amoxicilline door de niertubuli. Concomiterend gebruik van probenecide kan resulteren in verhoogde en verlengde bloedspiegels van amoxicilline.

Mycofenolaat mofetil

Verminderingen in pre-dosisconcentraties van de actieve metabool mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% zijn gemeld bij patiënten die mycofenolaat mofetil kregen nadat werd gestart met orale amoxicilline en clavulaanzuur. De verandering in het pre-dosisniveau is mogelijk geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA-blootstelling.

Daardoor zal een verandering in de dosis mycofenolaat mofetil normaal niet nodig zijn bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaatdisfunctie. Nauwkeurige klinische controle dient echter te worden uitgevoerd gedurende de combinatie en kort na de antibioticumbehandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de dracht, de embryonale/foetale ontwikkeling, de worp of de postnatale ontwikkeling (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 een enkele studie bij vrouwen met voortijdig breken van de vliezen werd gerapporteerd dat een profylactische behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur het risico op necrotiserende enterocolitis bij pasgeborenen kan verhogen. Gebruik ervan moet worden vermeden tijdens de zwangerschap tenzij het door de arts als essentieel wordt beschouwd.

Borstvoeding

Beide stoffen worden in de moedermelk uitgescheiden (er is niets bekend over de effecten van clavulaanzuur op zuigelingen die borstvoeding krijgen). Diarree en fungusinfectie van de slijmvliezen zijn dan ook mogelijk bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, zodat het nodig kan zijn de borstvoeding stop te zetten. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisatie.

Amoxicilline/clavulaanzuur mag tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt na een evaluatie van de voordelen en de risico's door de behandelend arts.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen zijn diarree, nausea en braken.

De bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies en de postmarketingbewaking van Amoxiclav Sandoz gerangschikt volgens de MedDRA-systeemorgaanklasse, worden hieronder opgesomd.

De volgende bewoordingen zijn gebruikt om het optreden van bijwerkingen te klasseren.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Mucocutane candidose	Vaak
Overgroei van niet-gevoelige kiemen	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Reversibele leukopenie (met inbegrip van neutropenie)	Zelden
Trombocytopenie	Zelden
Reversibele agranulocytose	Niet bekend
Hemolytische anemie	Niet bekend
Verlengde bloedingstijd en protrombinetijd ¹	Niet bekend

Hartaandoeningen	
Kounis-syndroom	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen¹⁰	
Angio-oedeem	Niet bekend
Anafylaxie	Niet bekend
Serumziekteachtig syndroom	Niet bekend
Overgevoeligheidsvasculitis	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Soms
Hoofdpijn	Soms
Reversibele hyperactiviteit	Niet bekend
Convulsies ²	Niet bekend
Aseptische meningitis	Niet bekend
Maag-darmstelselaandoeningen	
Diarree	Zeer vaak
Nausea ³	Vaak
Braken	Vaak
Indigestie	Soms
Met antibiotica samenhangende colitis ⁴	Niet bekend
Zwarte, harige tong	Niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom	Niet bekend
Pancreatitis acuut	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	
Stijging van AST en/of ALT ⁵	Soms
Hepatitis ⁶	Niet bekend
Cholestatische icterus ⁶	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen⁷	
Huiduitslag	Soms
Jeuk	Soms
Urticaria	Soms
Erythema multiforme	Zelden
Stevens-johnsonsyndroom	Niet bekend
Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend
Bulleuze exfoliatieve dermatitis	Niet bekend
Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) ⁹	Niet bekend

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Niet bekend
Lineaire IgA ziekte	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Interstitiële nefritis	Niet bekend
Kristalurie ⁸ (waaronder acuut nierletsel)	Niet bekend
<p>1 Zie rubriek 4.4 2 Zie rubriek 4.4 3 Nausea komt vaker voor met hoge orale doses. Als er duidelijke gastro-intestinale reacties zijn, kunnen die worden verminderd door Amoxiclav Sandoz in te nemen bij een maaltijd. 4 Met inbegrip van pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis (zie rubriek 4.4) 5 Een matige stijging van AST en/of ALT werd vastgesteld bij patiënten die werden behandeld met bètalactamantibiotica, maar de betekenis van die bevindingen is niet bekend. 6 Die bijwerkingen werden genoteerd met andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4). 7 In geval van een overgevoeligheidsreactie in de vorm van dermatitis 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, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen van overdosering

Gastro-intestinale symptomen en stoornissen van de vocht- en elektrolytenhuishouding kunnen optreden. Amoxicillinekristalurie, in sommige gevallen leidend tot nierinsufficiëntie, werd waargenomen (zie rubriek 4.4).

Convulsies kunnen optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij patiënten die hoge doses krijgen.

Er zijn gevallen gerapporteerd van neerslag van amoxicilline 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 elektrolytenhuishouding.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële geneesmiddelen voor systemisch gebruik; bètalactam antibacteriële geneesmiddelen, penicillines, combinaties van penicillines, incl. bètalactamaseremmers; ATC-code: J01CR02.

Werkingsmechanisme

Amoxicilline is een semisynthetische penicilline (bètalactamantibioticum), die één 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, die gewoonlijk wordt gevolgd door cellyse en dood.

Amoxicilline is gevoelig voor afbraak door bètalactamasen die worden geproduceerd door resistente bacteriën en daardoor vallen kiemen die die enzymen produceren, niet onder het werkingsspectrum van amoxicilline alleen.

Clavulaanzuur is een bètalactam dat structureel verwant is met penicillines. Het inactieveert sommige bètalactamase-enzymen en voorkomt zo inactivering van amoxicilline. Clavulaanzuur alleen heeft geen klinisch bruikbaar antibacterieel effect.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

Resistentiemechanismen

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

- inactivering door bacteriële bètalactamasen die zelf niet worden geremd door clavulaanzuur, waaronder klasse B, C en D.
- afwijkingen van de PBP's, waardoor de affiniteit van het antibioticum voor het doelwit vermindert.

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

Breekpunten

MIC-breekpunten van amoxicilline/clavulaanzuur zijn die van het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Organisme	Gevoeligheidsbreekpunten (µg/ml)		
	Gevoelig	Intermediair gevoelig	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulasenegatieve stafylokokken 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
Gramnegatieve anaeroben ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositieve anaeroben ¹	≤ 4	8	> 8
Niet aan species gerelateerde breekpunten ¹	≤ 2	4-8	> 8

1 De gerapporteerde waarden zijn voor amoxicillineconcentraties. Bij het testen van de gevoeligheid wordt de concentratie van clavulaanzuur vastgelegd op 2 mg/l.
2 De gerapporteerde waarden zijn oxacillineconcentraties.
3 Breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op ampicillinebreekpunten.
4 Het resistentiebreekpunt van R> 8 mg/l zorgt ervoor dat alle isolaten met resistentiemechanismen als resistent worden gerapporteerd.
5 Breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op benzylpenicillinebreekpunten.

De prevalentie van resistentie van geselecteerde species kan geografisch en mettertijd veranderen. Lokale informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie van die aard is dat het nut van het geneesmiddel minstens bij sommige types van infecties in twijfel kan worden getrokken.

Vaak gevoelige species
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelige) £
Coagulasenegatieve stafylokokken (methicillinegevoelige)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> en andere bètahemolytische streptokokken
<i>Streptococcus viridans</i> groep
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>

<p><i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p>Species waarbij verworven resistentie een probleem zou kunnen zijn</p> <p><u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><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></p>
<p>Inherent resistente organismen</p> <p><u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</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></p> <p><u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Natuurlijke intermediaire gevoeligheid zonder verworven mechanisme van resistentie. £ Alle methicillineresistente stafylokokken zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur ¹ Penicillineresistente <i>Streptococcus pneumoniae</i> mag niet worden behandeld met deze presentatie van amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubrieken 4.2 en 4.4). ² Minder gevoelige stammen werden in sommige landen in de EU gerapporteerd met een frequentie van meer dan 10%.</p>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Amoxicilline en clavulaanzuur zijn in een waterige oplossing bij een fysiologische pH volledig gedissocieerd. Beide componenten worden na orale toediening snel en goed geabsorbeerd. De absorptie van amoxicilline/clavulaanzuur is beter bij inname bij het begin van een maaltijd. Na orale toediening zijn amoxicilline en clavulaanzuur voor ongeveer 70% biologisch beschikbaar. De plasmaprofielen van beide componenten zijn vergelijkbaar en de tijd tot bereiken van de piekplasmaconcentratie (T_{max}) is in elk geval ongeveer één uur.

De farmacokinetische resultaten van een studie waarin amoxicilline/clavulaanzuur (875 mg/125 mg tabletten tweemaal per dag) in nuchtere toestand werd toegediend aan een groep gezonde vrijwilligers, worden hieronder weergegeven.

Gemiddelde (\pm SD) farmacokinetische parameters					
Werkzame stof(fen) toegediend	Dosis	Cmax	T _{max} *	AUC (0-24 uur)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(uur)	(μ g.uur/ml)	(uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 875/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Clavulaanzuur					
AMX/CA 875 mg/ 125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX - amoxicilline, CA - clavulaanzuur * Mediaan (spreiding)					

De serumconcentraties van amoxicilline en clavulaanzuur die worden bereikt met amoxicilline/clavulaanzuur, zijn vergelijkbaar met de concentraties die worden verkregen bij orale toediening van equivalente doses van amoxicilline of clavulaanzuur alleen.

Distributie

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

Na intraveneuze toediening wordt zowel amoxicilline als clavulaanzuur teruggevonden in de galblaas, abdominaal weefsel, de huid, vet, spierweefsel, synoviaal en peritoneaal vocht, gal en etter. Amoxicilline geraakt niet goed in het cerebrospinale vocht.

In dierexperimenteel onderzoek zijn er geen aanwijzingen van significante weefselretentie van medicamenteus materiaal van een van beide componenten. Zoals de meeste penicillines kan amoxicilline in moedermelk worden gedetecteerd. Ook kunnen sporenhoeveelheden van clavulaanzuur in moedermelk worden gedetecteerd (zie rubriek 4.6).

Zowel amoxicilline als clavulaanzuur gaat door de placentabarrière (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Amoxicilline wordt gedeeltelijk in de urine uitgescheiden als het inactieve penicilloïnezuur in hoeveelheden gelijk aan hoogstens 10 tot 25% van de initiële dosis. Clavulaanzuur wordt bij de mens sterk gemetaboliseerd en wordt uitgescheiden in de urine en de feces en als koolzuurgas in de uitgeademde lucht.

Eliminatie

Amoxicilline wordt vooral via de nieren geëlimineerd, terwijl clavulaanzuur zowel door renale als

niet-renale mechanismen wordt geëlimineerd.

Bij gezonde proefpersonen heeft amoxicilline/clavulaanzuur een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 l/uur. De eerste 6 uur na inname van één enkele tablet van Amoxiclav Sandoz 250 mg/125 mg of 500 mg/125 mg wordt amoxicilline voor ongeveer 60 tot 70% in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden en clavulaanzuur voor ongeveer 40 tot 65%. In verschillende studies werd vastgesteld dat de urinaire excretie van amoxicilline gedurende 24 uur 50/85% bedraagt en die van clavulaanzuur 27-60%. Clavulaanzuur wordt grotendeels de eerste 2 uur na toediening uitgescheiden.

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

Leeftijd

De eliminatiehalfwaardetijd van amoxicilline bij kinderen van ongeveer 3 maanden tot 2 jaar is vergelijkbaar met die van oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (onder wie premature pasgeborenen) mag het geneesmiddel de eerste levensweek niet vaker worden toegediend dan tweemaal per dag gezien de onrijpheid van de renale eliminatieweg. Aangezien oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie vertonen, is voorzichtigheid geboden bij het selecteren van de dosering en kan het nuttig zijn de nierfunctie te monitoren.

Geslacht

Na orale toediening van amoxicilline/clavulaanzuur aan gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen heeft het geslacht geen significante invloed op de farmacokinetiek van amoxicilline of clavulaanzuur.

Nierinsufficiëntie

De totale klaring van amoxicilline/clavulaanzuur uit het serum daalt naarmate de nierfunctie vermindert. De klaring van amoxicilline daalt meer dan die van clavulaanzuur omdat een hoger percentage van amoxicilline via de renale route wordt geëxcreteerd. Bij de dosering bij nierinsufficiëntie moet dan ook een onnodige accumulatie van amoxicilline worden voorkomen, terwijl toch adequate spiegels van clavulaanzuur worden gehandhaafd (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie 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 conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

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

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met Amoxiclav Sandoz of zijn componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

colloïdaal watervrij siliciumdioxide
magnesiumstearaat (E572)
talk
povidon (K25)
natriumcroscarmellose
microkristallijne cellulose
triëthylcitraat
ethylcellulose
natriumlaurylsulfaat
cethylalcohol
hypromellose
talk
titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zitten verpakt in verzegelde strips van aluminiumfolie met polyethyleencoating en zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 40, 50, 100 en 500 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

BE225355

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/07/2001

Datum van laatste verlenging: 15/09/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2023