

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxiclav Sandoz 125 mg/31,25 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

Amoxiclav Sandoz 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml gereconstitueerde suspensie (overeenkomend met 0,09 g poeder) bevat 25 mg amoxicilline (als amoxicillinetrihydraat) en 6,25 mg clavulaanzuur (als kaliumclavulanaat).

Elke ml gereconstitueerde suspensie (overeenkomend met 0,125 g poeder) bevat 50 mg amoxicilline (als amoxicillinetrihydraat) en 12,5 mg clavulaanzuur (als kaliumclavulanaat).

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

*125 mg + 31,25 mg poeder voor orale suspensie*

Elke ml gereconstitueerde suspensie bevat 1,7 mg aspartaam (E 951), tot 0,6 mg benzylalcohol, 0,028 mg sorbitol (E 420), 20 ng zwaveldioxide (E 220), 0,14 mg glucose en 1,35 mg kalium.

*250 mg + 62,5 mg poeder voor orale suspensie*

Elke ml gereconstitueerde suspensie bevat 1,7 mg aspartaam (E951), tot 0,6 mg benzylalcohol, 0,028 mg sorbitol (E420), 20 ng zwaveldioxide (E220), 0,14 mg glucose en 2,7 mg kalium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Gebroken 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):

- Acute bacteriële sinusitis (adequaat 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 het juiste 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  $\geq 40$  kg geeft deze toedieningsvorm van Amoxiclav Sandoz een totale dagdosering van 1500 mg amoxicilline/375 mg clavulaanzuur bij toediening zoals hieronder aanbevolen. Bij kinderen  $< 40$  kg geeft deze vorm van Amoxiclav Sandoz een maximale dagdosering van 2400 mg amoxicilline/600 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 $\geq 40$ kg

Eén dosis van 500 mg/125 mg driemaal per dag.

### Kinderen $< 40$ kg

20 mg/5 mg/kg/dag tot 60 mg/15 mg/kg/dag verdeeld over drie doses.

Kinderen kunnen worden behandeld met Amoxiclav Sandoz tabletten, suspensies of pediatrische sachets. Kinderen van 6 jaar en jonger worden bij voorkeur behandeld met Amoxiclav Sandoz suspensie of pediatrische sachets.

Er bestaan geen klinische gegevens over doses van Amoxiclav Sandoz in 4/1-formuleringen van meer dan 40 mg/10 mg/kg per dag bij kinderen jonger dan 2 jaar.

### Ouderen

Een aanpassing van de dosering wordt niet noodzakelijk geacht.

### Nierinsufficiëntie

De aanpassing van de dosering wordt 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	500 mg/125 mg tweemaal per dag
CrCl < 10 ml /min	500 mg/125 mg eenmaal per dag
Hemodialyse	500 mg/125 mg om de 24 uur plus 500 mg/125 mg tijdens dialyse, te herhalen op het einde van de dialyse (omdat de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur dalen)

### *Kinderen < 40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg tweemaal per dag (maximaal 500 mg/125 mg tweemaal per dag).
CrCl < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg eenmaal per dag (maximaal 500 mg/125 mg).
Hemodialyse	15 mg/3,75 mg/kg eenmaal per dag. Voor de hemodialyse 15 mg/3,75 mg/kg. Om de circulerende medicatiespiegels te herstellen, moet 15 mg/3,75 mg per kg worden toegediend na de hemodialyse.

### 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 tijdens 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.

Schud om het poeder los te krijgen, voeg water toe zoals aangegeven, draai om en schud.  
Schud de fles voor elke dosis (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 overgevoelighedsreactie (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 overgevoelighedsreacties op penicillines, cefalosporines of andere bètalactamantibiotica (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reacties en ernstige bijwerkingen van de huid) gemeld bij patiënten die met penicilline . reacties bij personen met een overgevoeligheid en bij atopische personen. e behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur worden en

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.

Concomitant 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 veralgemeen erytheem met pustulae en koorts bij de start van de behandeling kan een symptoom zijn van een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (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 gemeld 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 gemeld. Die hebben zich bijna altijd voorgedaan bij patiënten met een ernstige onderliggende ziekte of patiënten die concomitante 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 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 gemeld 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 zeer kristalurie waargenomen, bij parenterale behandeling. Tijdens toediening van hoge amoxicilline te zorgen amoxicillinekristalurie te . regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 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 *Aspergillusinfectie* 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 aspartaam, benzylalcohol, sorbitol, zwaveldioxide, kalium, glucose en natrium

*125 mg + 31,25 mg poeder voor orale suspensie*

Dit middel bevat 1,7 mg aspartaam in elke ml gereconstitueerde suspensie. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met fenylketonurie.

Er zijn geen non-klinische of klinische gegevens beschikbaar ter beoordeling van het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken.

Dit middel bevat tot 0,6 mg benzylalcohol in elke ml gereconstitueerde suspensie. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd ‘gaspingsyndroom’) bij jonge kinderen.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Dit middel bevat 0,028 mg sorbitol per ml gereconstitueerde suspensie.

Dit middel bevat 20 ng zwaveldioxide per ml gereconstitueerde suspensie. Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Dit middel bevat 0,14 mg glucose per ml gereconstitueerde suspensie. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

Dit middel bevat 1,35 mg kalium per ml gereconstitueerde suspensie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

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

*250 mg + 62,5 mg poeder voor orale suspensie*

Dit middel bevat 1,7 mg aspartaam in elke ml gereconstitueerde suspensie. Aspartaam is een bron van

fenylalanine. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met fenylketonurie.

Er zijn geen non-klinische of klinische gegevens beschikbaar ter beoordeling van het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken.

Dit middel bevat tot 0,6 mg benzylalcohol in elke ml gereconstitueerde suspensie. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd ‘gaspingsyndroom’) bij jonge kinderen.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Dit middel bevat 0.028 mg sorbitol per ml gereconstitueerde suspensie.

Dit middel bevat 20 ng zwaveldioxide per ml gereconstitueerde suspensie. Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Dit middel bevat 0,14 mg glucose per ml gereconstitueerde suspensie. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

Dit middel bevat 2,7 mg kalium per ml gereconstitueerde suspensie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml gereconstitueerde suspensie, 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 meldingen van interactie. In de literatuur zijn echter gevallen gemeld 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 protrombintijd 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 van methotrexaat verminderen, waardoor de toxiciteit .

##### Probenecide

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

##### Mycofenolaat mofetil

Na de start van orale amoxicilline met clavulaanzuur is een afname van de dalspiegel van de actieve metaboliet mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% gemeld bij patiënten die mycofenolaat mofetil kregen. De verandering van de dalspiegel is mogelijk geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA-blootstelling.

Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantatdysfunctie een wijziging in de dosering van mycofenolaat mofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Desalniettemin dient nauwlettende klinische controle plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling 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 behandelende arts.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen evenwel bijwerkingen optreden (bv. allergische reacties, duizeligheid, convulsies), die een invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (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 werden gebruikt om het optreden van bijwerkingen te klasseren.

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10000$ )

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

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

<b>Immuunsysteemaandoeningen<sup>10</sup></b>	
Angioneurotisch oedeem	Niet bekend
Anafylaxie	Niet bekend
Serumziekteachtig syndroom	Niet bekend
Overgevoeligheidsvasculitis	Niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Duizeligheid	Soms
Hoofdpijn	Soms
Reversibele hyperactiviteit	Niet bekend
Convulsies <sup>2</sup>	Niet bekend
Aseptische meningitis	Niet bekend
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Diarree	Vaak
Nausea <sup>3</sup>	Vaak
Braken	Vaak
Indigestie	Soms
Met antibiotica samenhangende colitis <sup>4</sup>	Niet bekend
Zwarte, harige tong	Niet bekend
Verkleuring van de tanden <sup>11</sup>	Niet bekend
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Stijging van AST en/of ALT <sup>5</sup>	Soms
Hepatitis <sup>6</sup>	Niet bekend
Cholestatische icterus <sup>6</sup>	Niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen<sup>7</sup></b>	
Huiduitslag	Soms
Pruritus	Soms
Urticaria	Soms
Erythema multiforme	Zelden
Stevens-Johnsonsyndroom	Niet bekend
Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend
Bulleuze exfoliatieve dermatitis	Niet bekend
Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) <sup>9</sup>	Niet bekend
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Interstitiële nefritis	Niet bekend
Kristalurie <sup>8</sup>	Niet bekend
<p>1 Zie rubriek 4.4</p> <p>2 Zie rubriek 4.4</p> <p>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 tijdens een maaltijd.</p> <p>4 Met inbegrip van pseudomembraneuze colitis en hemorrhagische colitis (zie rubriek 4.4)</p> <p>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.</p> <p>6 Die bijwerkingen werden genoteerd met andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4).</p> <p>7 In geval van een overgevoeligheidsreactie in de vorm van dermatitis moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.4).</p> <p>8 Zie rubriek 4.9</p> <p>9 Zie rubriek 4.4</p> <p>10 Zie rubrieken 4.3 en 4.4</p> <p>11 Een oppervlakkige verkleuring van de tanden werd zeer zelden gemeld bij kinderen. Een goede</p>	



mondhygiëne kan helpen om een verkleuring van de tanden te voorkomen aangezien die gewoonlijk kan worden verwijderd door het tandenpoetsen.

#### 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, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto: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 , waargenomen (zie rubriek 4.4).

Convulsies kunnen optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij patiënten die een hoge dosis 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: 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 enzymen produceren, niet onder het werkingsspectrum van amoxicilline alleen.

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

#### Relatie FK/FD

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 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> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negatieve stafylokokken <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gramnegatieve anaeroben <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampositieve anaeroben <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Niet aan species gerelateerde breekpunten <sup>1</sup>	≤ 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 metertijd veranderen. 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 plaatselijke prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het middel minstens bij sommige types van infecties twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelige) £
Coagulase-negatieve stafylokokken (methicillinegevoelige)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> en andere bèta-hemolytische streptokokken

<p><i>Streptococcus viridans</i> groep</p> <p><u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <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 kan 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 burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Natuurlijke intermediaire gevoeligheid zonder verworven mechanisme van resistentie.  £ Alle methicillineresistente stafylokokken zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur  <sup>1</sup> Penicillineresistente <i>Streptococcus pneumoniae</i> mag niet worden behandeld met deze presentatie van amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubrieken 4.2 en 4.4).  <sup>2</sup> 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 (500 mg/125 mg tabletten driemaal 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	$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC (0-24 uur)	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(uur)	( $\mu$ g.uur/ml)	(uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Clavulaanzuur					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 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.

#### 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 één 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 placentabarière (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 uitgedemde 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.

Concomitant 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**

Citroenzuur

Trinatriumcitraat

Aspartaam (E 951)

Talk

Guar

Siliciumdioxide

Citroenaroma (bevat glucose, sorbitol (E 420) en zwaveldioxide (E 220))

Perzik-abrikoosaroma (bevat sorbitol (E 420) en zwaveldioxide (E 220))  
Sinaasappelaroma (bevat benzylalcohol)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

De gereconstitueerde suspensie is 7 dagen stabiel bij bewaring bij 2-8 °C.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Poeder voor orale suspensie: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

De gereconstitueerde suspensie moet in een koelkast (2 - 8°C) worden bewaard en moet binnen 7 dagen worden gebruikt.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amoxiclav Sandoz 125 mg/31,25 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

Het materiaal van de primaire verpakking bestaat uit

- een amberkleurige glazen fles van respectievelijk 60 ml, 100 ml en 120 ml met een ringmarkering
- schroefsluiting met verzegeld membraan
- maatlepel (5 ml) van polypropyleen of maatspuit (5 ml) met adaptor van polyethyleen/polypropyleen.

2 flessen met 6,75 g poeder (voor het bereiden van 2 x 75 ml suspensie)

2 flessen met 5,4 g poeder (voor het bereiden van 2 x 60 ml suspensie)

1 fles met 9 g poeder (voor het bereiden van 100 ml suspensie)

1 fles met 6,75 g poeder (voor het bereiden van 75 ml suspensie)

1 fles met 5,4 g poeder (voor het bereiden van 60 ml suspensie)

1 fles met 10,8 g poeder (voor het bereiden van 120 ml suspensie)

Amoxiclav Sandoz 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

Het materiaal van de primaire verpakking bestaat uit

- een amberkleurige glazen fles van respectievelijk 60 ml, 100 ml en 120 ml met een ringmarkering
- schroefsluiting met verzegeld membraan
- maatlepel (5 ml) van polypropyleen of maatspuit (5 ml) met adaptor van polyethyleen/polypropyleen.

2 flessen met 9,38 g poeder (voor het bereiden van 2 x 75 ml suspensie)

2 flessen met 7,5 g poeder (voor het bereiden van 2 x 60 ml suspensie)

1 fles met 12,5 g poeder (voor het bereiden van 100 ml suspensie)

1 fles met 9,38 g poeder (voor het bereiden van 75 ml suspensie)

1 fles met 7,5 g poeder (voor het bereiden van 60 ml suspensie)

1 fles met 15,0 g poeder (voor het bereiden van 120 ml suspensie)

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Controleer na het openen van de schroefdop of de dop van de fles intact is en stevig vastzit aan de rand

van de fles. Niet gebruiken wanneer niet intact. Schud de fles om het poeder los te maken. Voeg een volume water toe (zoals hieronder aangegeven), draai de fles om en schud ze goed. U kunt de fles ook met water vullen tot net onder de markering op het etiket van de fles, de fles omdraaien en goed schudden en daarna bijvullen met water tot net aan de markering, omdraaien en opnieuw goed schudden.

<b>Sterkte</b>	<b>Toe te voegen volume water bij reconstitutie (ml)</b>	<b>Uiteindelijke volume van de gereconstitueerde orale suspensie (ml)</b>
<b>125 mg/31,25 mg/5 ml</b>		
	57	60
	71,25	75
	95	100
	114	120
<b>250 mg/62,5 mg/5 ml</b>		
	54	60
	67,5	75
	90	100
	108	120

De fles voor elke dosis goed schudden.

Na reconstitutie is de gebruiksklare suspensie gebroken wit.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als vóór de reconstitutie klontjes poeder in de fles zichtbaar zijn.

Na reconstitutie mag het product niet worden gebruikt als de kleur van het gereconstitueerde product verschilt van de eerder beschreven kleur.

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

Amoxiclav Sandoz 125 mg/31,25 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: BE209045

Amoxiclav Sandoz 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: BE209054

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2000

Datum van laatste verlenging: 5 december 2005

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

/2023