

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AmoclaneEG 125 mg/31,25 mg poeder voor orale suspensie

AmoclaneEG 250 mg/62,5 mg poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AmoclaneEG 125 mg/31,25 mg poeder voor orale suspensie

1 ml gereconstitueerde suspensie (stemt overeen met 0,09 g poeder) bevat 25 mg amoxicilline (overeenkomend met 28,7 mg amoxicillinetrihydraat) en 6,25 mg clavulaanzuur (overeenkomend met 7,44 mg kaliumclavulanaat).

AmoclaneEG 250 mg/62,5 mg poeder voor orale suspensie

1 ml gereconstitueerde suspensie (stemt overeen met 0,125 g poeder) bevat 50 mg amoxicilline (overeenkomend met 57,4 mg amoxicillinetrihydraat) en 12,5 mg clavulaanzuur (overeenkomend met 14,9 mg kaliumclavulanaat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

AmoclaneEG 125 mg/31,25 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 1,35 mg kalium.

AmoclaneEG 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

AmoclaneEG 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
- Infecties van de huid en weke delen , 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 AmoclaneEG 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 AmoclaneEG (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 AmoclaneEG een totale dagdosering van 1.500 mg amoxicilline/375 clavulaanzuur bij toediening zoals hieronder aanbevolen. Bij kinderen < 40 kg geeft deze vorm van AmoclaneEG een maximale dagdosering van 2.400 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 AmoclaneEG 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

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 AmoclaneEG tabletten of suspensies. Kinderen van 6 jaar en jonger worden bij voorkeur behandeld met AmoclaneEG suspensie.

Er bestaan geen klinische gegevens over doses van AmoclaneEG 4:1-formuleringen van meer dan

Samenvatting van de productkenmerken

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

AmoclaneEG is voor oraal gebruik.

Amoclane EG dient te worden toegediend met een maaltijd om de potentiële maagdarmlintolerantie te minimaliseren.

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 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 bijwerkingen van de huid) werden gerapporteerd bij patiënten die een behandeling met penicilline kregen. Overgevoeligheidsreacties kunnen zich ook ontwikkelen tot het Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die kan leiden tot een hartinfarct (zie rubriek 4.8). Die 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.

Geneesmiddelgeïnduceerd enterocolitissyndroom (DIES) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline/clavulanaat kregen (zie rubriek 4.8). DIES is een allergische reactie met als belangrijkste symptoom langdurig braken (1-4 uur na toediening van het geneesmiddel) bij afwezigheid van allergische huid- of ademhalingssymptomen. Andere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie zijn. 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 AmoclaveEG 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 uitslag 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 veralgemeend erythem 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 AmoclaneEG 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. Deze bijwerkingen werden zeer zelden gerapporteerd bij kinderen. In alle populaties treden de tekenen en symptomen gewoonlijk op tijdens of kort na de behandeling, maar in sommige gevallen worden ze pas duidelijk enkele weken na stopzetting van de behandeling. 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 concomitante geneesmiddelen innamen waarvan bekend is dat ze bijwerkingen op de lever kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Met antibiotica samenhangende colitis werd gerapporteerd bij 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 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 diurese werd zeer zelden kristallurie (inclusief acuut nierletsel) waargenomen, vooral bij parenterale behandeling. Tijdens toediening van hoge doses amoxicilline is het raadzaam te zorgen voor een adequate vochtinname en diurese om de mogelijkheid van amoxicillinekristallurie 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 vals positief kunnen zijn met niet-enzymatische methoden.

De aanwezigheid van clavulaanzuur in AmoclaneEG kan een niet-specifieke binding van IgG en albumine aan de membraan van rode bloedcellen veroorzaken, wat kan leiden tot een vals 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.

AmoclaneEG bevat aspartaam, benzylalcohol, sorbitol, zwaveldioxide, kalium, glucose, ethanol en natrium.

AmoclaneEG 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 middel moet met voorzichtigheid gebruikt worden 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 'gaspings'-syndroom) 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 in elke ml gereconstitueerde suspensie.

Dit middel bevat 20 ng zwaveldioxide in elke 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 kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per ml gereconstitueerde suspensie.

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

AmoclaneEG 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 middel moet met voorzichtigheid gebruikt worden 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 'gaspings'-syndroom) 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 in elke ml gereconstitueerde suspensie.

Dit middel bevat 20 ng zwaveldioxide in elke 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 kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per ml gereconstitueerde suspensie.

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 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).

Metotrexaat

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

Probenecide

Concomitant gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide verlaagt de secretie van amoxicilline door de niertubuli. Concomitant gebruik van probenecide kan resulteren in verhoogde en verlengde 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 dient rekening te worden gehouden met mogelijke sensitisatie. 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 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 AmoclaneEG 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 ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

| Infecties en parasitaire aandoeningen | |
|---|-------------|
| Mucocutane candidosis | Vaak |
| Overgroei van 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 | |
| Angioneurotisch-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 |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | |
| Diarree | Vaak |
| Nausea ³ | Vaak |
| Braken | Vaak |
| Indigestie | Soms |
| Met antibiotica samenhangende colitis ⁴ | Niet bekend |
| Zwarte, harige tong | Niet bekend |
| Verkleuring van de tanden ¹¹ | Niet bekend |
| Door geneesmiddelen geïnduceerd enterocolitissyndroom | Niet bekend |
| Acute pancreatitis | 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 |
| Pruritus | Soms |
| Urticaria | Soms |
| Erythema multiforme | Zelden |
| Stevens-Johnsonsyndroom | Niet bekend |
| Toxische epidermale necrolyse | Niet bekend |
| Bulleuze exfoliatieve dermatitis | Niet bekend |

| | |
|--|-------------|
| Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulosis (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 |
| Kristallurie ^{1,8} (inclusief acuut nierletsel) | Niet bekend |
| 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 AmoclaneEG 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 rubrieken 4.3 en 4.4 ¹¹ Een oppervlakkige verkleuring van de tanden werd zeer zelden gerapporteerd bij kinderen. Een goede 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie
 – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen van overdosering

Gastro-intestinale symptomen en stoornissen van de vocht- en elektrolytenhuishouding kunnen optreden. Amoxicillinekristallurie, 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 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: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; bètalactam antibacteriële middelen, 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.

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 van de antibacteriële agent 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 ($\mu\text{g/ml}$) |
|-----------|---|
|-----------|---|

| | 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 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) ^f |
| 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> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |

| |
|--|
| <p><u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p> |
| <p><u>Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</u></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><u>Inherent resistente organismen</u></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 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 (500 mg/125 mg tabletten driemaal per dag) in nuchtere toestand werd toegediend aan een groep gezonde vrijwilligers, worden hieronder weergegeven.

| Gemiddelde (± SD) farmacokinetische parameters | | | | | |
|---|-------|------------------|--------------------|----------------|-------------|
| Werkzame stof(fen) toegediend | Dosis | C _{max} | T _{max} * | AUC (0-24 uur) | T 1/2 |
| | (mg) | (µg/ml) | (uur) | (µg.uur/ml) | (uur) |
| Amoxicilline | | | | | |
| AMX/CA 500/125 mg | 500 | 7,19 ± 2,26 | 1,5 (1,0-2,5) | 53,5 ± 8,87 | 1,15 ± 0,20 |
| Clavulaanzuur | | | | | |
| AMX/CA 500 mg/125 mg | 125 | 2,40 ± 0,83 | 1,5 (1,0-2,0) | 15,72 ± 3,86 | 0,98 ± 0,12 |
| AMX - 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 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 placentabarière (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Amoxicilline wordt gedeeltelijk in de urine uitgescheiden als het inactieve penicilloïnezuur in hoeveelheden die overeenkomen met 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 AmoclaneEG 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 AmoclaneEG of zijn componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur
Trinatriumcitraat
Aspartaam (E951)
Talk
Guar
Siliciumdioxide
Citroenaroma (bevat glucose, sorbitol (E420) en zwaveldioxide (E220))
Perzik-abrikoosaroma (bevat ethanol, sorbitol (E420) en zwaveldioxide (E220))
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

AmoclaneEG 125 mg/31,25 mg poeder voor orale suspensie

- een amberkleurige glazen fles van 60 ml, 100 ml en 120 ml met een ringmarkering
- schroefsluiting met verzegelingsvlies
- 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)

AmoclaneEG 250 mg / 62,5 mg poeder voor orale suspensie

- een amberkleurige glazen fles van 60 ml, 100 ml en 120 ml met een ringmarkering
- schroefsluiting met verzegelingsvlies

- 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)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Controleer na het openen van de schroefdop of de verzegeling van de dop intact is en stevig vastzit aan de rand van de fles. Niet gebruiken als dit niet intact is. 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. Of anders kunt u de fles met water vullen tot net onder de ringmarkering op de fles, de fles omdraaien en goed schudden en daarna bijvullen met water tot net aan de ringmarkering, omdraaien en opnieuw goed schudden.

| Sterkte | Toe te voegen volume water bij reconstitutie (ml) | Uiteindelijke volume van de gereconstitueerde orale suspensie (ml) |
|-----------------------------|---|--|
| 125 mg/31,25 mg/5 ml | | |
| | 57 | 60 |
| | 71,25 | 75 |
| | 95 | 100 |
| | 114 | 120 |
| 250 mg/62,5 mg/5 ml | | |
| | 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 voor de reconstitutie klonters 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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV - Heizel Esplanade b22 - 1020 Brussel

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

AmoclaneEG 125 mg/31,25 mg: BE209115

AmoclaneEG 250 mg/62,5 mg: BE209124

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

03/01/2000 – 05/12/2005

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2023

Datum van herziening van de tekst: 05/2023