

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levmentin 1000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1000 mg amoxicilline onder de vorm van natriumamoxicilline en 200 mg clavulaanzuur onder de vorm van kaliumclavulanaat.

De natriuminhoud van elke injectieflacon is 62,9 mg (2,7 mmol).

De kaliuminhoud van elke injectieflacon is 39,3 mg (1,0 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Injectieflacons met een wit tot gebroken wit, steriel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- ernstige oor-, neus- en keelinfecties (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en sinusitis wanneer deze gepaard gaat met ernstige systemische tekenen en symptomen)
- acute exacerbaties van chronische bronchitis (correct gediagnosticeerd)
- community-acquired pneumonie
- cystitis
- pyelonefritis
- infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, dierenbeten, een ernstig dentaal abces met een zich uitbreidende cellulitis
- infecties van botten en gewrichten, in het bijzonder osteomyelitis
- intra-abdominale infecties
- infecties van vrouwelijke geslachtsorganen.

Profylaxe tegen infecties bij volwassenen samenhangend met ingrijpende chirurgische ingrepen, zoals die:

- van het maagdarmsstelsel
- aan het bekken
- aan hoofd en nek
- aan galwegen.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De doseringen worden uitgedrukt in hoeveelheid amoxicilline/clavulaanzuur, met uitzondering van de doseringen die worden uitgedrukt per individuele component.

De dosering van Levmentin die gekozen wordt om een individuele infectie te behandelen dient rekening te houden met:

- de verwachte pathogenen en hun waarschijnlijke gevoeligheid voor antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4)
- de ernst en de locatie van de infectie
- de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt zoals hieronder aangegeven.

Het gebruik van alternatieve formuleringen van Levmentin (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilline en/of verschillende ratio's van amoxicilline/clavulaanzuur) moet zo nodig worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Deze Levmentin-formulering poeder voor oplossing voor injectie of infusie geeft een totale dagelijkse dosering van 3000 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur, wanneer het wordt toegediend zoals hieronder geadviseerd. Wanneer een hogere dosering van amoxicilline nodig is, wordt geadviseerd een andere intraveneuze formulering van Levmentin te kiezen om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden.

De therapieduur moet worden bepaald aan de hand van de respons van de patiënt. Sommige infecties (zoals osteomyelitis) vereisen een langere behandelduur. Zonder controle mag de behandelduur nooit langer zijn dan 14 dagen (zie rubriek 4.4 onder "langdurig gebruik").

Er moet rekening worden gehouden met lokale richtlijnen met betrekking tot de gangbare doseringsfrequenties van amoxicilline/clavulaanzuur.

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

De aanbevolen dosering voor de behandeling van de in rubriek 4.1 beschreven infecties: 1000 mg/200 mg iedere 8 uur.

Bij chirurgische profylaxe	<p>Voor ingrepen die korter dan een uur duren is de aanbevolen dosering Levmentin 1000 mg/200 mg tot 2000 mg/200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie (Doseringen van 2000 mg/200 mg kunnen worden bereikt door gebruik te maken van andere intraveneuze formuleringen van Levmentin).</p> <p>Voor ingrepen die langer dan 1 uur duren is de aanbevolen dosering Levmentin 1000 mg/200 mg tot 2000 mg/200 mg toe te</p>
----------------------------	---

	<p>dienen bij de inductie van de anesthesie, met maximaal 3 vervolgdoseringen van 1000 mg/200 mg in 24 uur.</p> <p>Duidelijke klinische tekenen van een infectie tijdens een operatie vereisen postoperatief een gebruikelijke intraveneuze of orale behandeling.</p>
--	---

Kindereen < 40 kg

Aanbevolen doseringen:

- *kindereen van 3 maanden en ouder: 25 mg/5 mg per kg iedere 8 uur*
- *kindereen jonger dan 3 maanden of met een lichaamsgewicht van minder dan 4 kg: 25 mg/5 mg per kg iedere 12 uur.*

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

Verminderde nierfunctie

De doseringsaanpassingen zijn gebaseerd op het maximaal aanbevolen amoxicillinegehalte. Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten die een creatinineklaring (CrCl) hebben groter dan 30 ml/min.

Volwassenen en kindereen ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Startdosering van 1000 mg/200 mg gevolgd door tweemaal daags 500 mg/100 mg.
CrCl < 10 ml/min	Startdosering van 1000 mg/200 mg gevolgd door iedere 24 uur 500 mg/100 mg.
Hemodialyse	Startdosering van 1000 mg/200 mg gevolgd door iedere 24 uur 500 mg/100 mg, plus een dosering van 500 mg/100 mg aan het einde van de dialyse (gezien de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur afgenomen zijn).

Kindereen < 40 kg

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

Verminderde leverfunctie

Voorzichtig doseren en de leverfunctie regelmatig controleren (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toediening

Levmentin is voor intraveneus gebruik.

Levmentin kan worden toegediend ofwel via een langzame intraveneuze injectie gedurende 3 of 4 minuten rechtstreeks in een ader of via een infuus gedurende 30 tot 40 minuten. Levmentin is niet geschikt voor intramusculaire toediening.

Kinderen jonger dan 3 maanden mogen Levmentin alleen via een infuus toegediend krijgen.

De behandeling met Levmentin kan parenteraal worden gestart en worden voortgezet met een gepaste orale toedieningsvorm zoals aangewezen voor de individuele patiënt.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor de penicillines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld anafylactische shock) op andere bètalactamantibiotica (zoals cefalosporinen, carbapenem of monobactam).

Een voorgeschiedenis van geelzucht/leverfunctiestoornis veroorzaakt door amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubriek 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat amoxicilline/clavulaanzuur wordt toegediend, dient zorgvuldig te worden nagegaan of de patiënt overgevoelig is voor penicillines, cefalosporinen of andere bètalactamantibiotica (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Ernstige en soms incidenteel fatale overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reacties en ernstige bijwerkingen van de huid) zijn gemeld bij patiënten die met penicillines werden behandeld. Overgevoeligheidsreacties kunnen zich ook ontwikkelen tot het Kounis-syndroom. Dit is een ernstige allergische reactie die kan resulteren in een myocardinfarct (zie rubriek 4.8).. Deze reacties komen vaker voor bij personen met een overgevoeligheid voor penicillines in de anamnese en bij atopische personen. Wanneer er zich een allergische reactie voordoet, dient de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur onmiddellijk te worden gestaakt en worden vervangen door een geschikte andere behandeling.

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

In het geval dat een infectie wordt veroorzaakt door een amoxicilline-gevoelig organisme, moet in overeenstemming met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen worden overwogen om van de combinatie amoxicilline-clavulaanzuur over te stappen naar amoxicilline.

Deze formulering van Levmentin is mogelijk niet geschikt wanneer er een groot risico bestaat dat de vermoedelijke pathogenen een verlaagde gevoeligheid of resistentie tegen bètalactamantibiotica hebben, die niet worden beïnvloed door bètalactamasen, die gevoelig zijn voor inhibitie door clavulaanzuur. Aangezien er geen specifieke gegevens beschikbaar zijn voor $T > MIC$ en aangezien vergelijkbare gegevens voor de orale formuleringen borderline zijn, is deze formulering (zonder de toevoeging van additionele amoxicilline) mogelijk niet geschikt voor de behandeling van penicilline-ongevoelige *S. pneumoniae*.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hoge doseringen toegediend krijgen, kunnen convulsies optreden (zie rubriek 4.8).

Gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur moet worden vermeden indien besmettelijke mononucleosis wordt vermoed, aangezien het voorkomen van een morbilliforme uitslag in verband is gebracht met dit ziektebeeld na het gebruik van amoxicilline.

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

Langdurig gebruik kan zo nu en dan resulteren in een overgroei van niet-gevoelige organismen.

Wanneer bij aanvang van de behandeling een koortsig gegeneraliseerd erythema optreedt in samenhang met pustula dan kan dit een symptoom zijn van een acute gegeneraliseerde met exantheem gepaard gaande pustulosis (AGEP) (zie rubriek 4.8). Als deze reactie optreedt, moet de behandeling met Levmentin onmiddellijk worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met amoxicilline.

Bij patiënten met tekenen van een verminderde leverfunctie moet amoxicilline/clavulaanzuur met voorzichtigheid worden toegediend (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

Hepatische bijwerkingen zijn vooral gemeld bij mannelijke en oudere patiënten en kunnen verband houden met langdurige behandeling. Deze bijwerkingen zijn zeer zelden gemeld bij kinderen. In alle populaties treden de tekenen en symptomen meestal gedurende of kort na de behandeling op, echter in sommige gevallen treden ze pas enkele weken na het staken van de behandeling op. Gewoonlijk zijn deze bijwerkingen van voorbijgaande aard. Hepatische bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en in zeer zeldzame gevallen is een fatale afloop gemeld. Het betrof hier meestal patiënten met ernstige pre-existente pathologie, of patiënten die naast Levmentin ook potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.8).

Antibiotica-geassocieerde colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen en deze kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na de toediening van een antibioticum, deze diagnose te overwegen. Indien antibiotica-geassocieerde colitis optreedt dan moet onmiddellijk worden gestopt met het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur, een arts worden geraadpleegd en een passende behandeling worden ingezet. Geneesmiddelen die de darmperistaltiek vertragen zijn in dat geval gecontraïndiceerd.

Een regelmatige controle van orgaansysteemfuncties, waaronder nier-, lever- en hematopoïetische functie, wordt aangeraden tijdens langdurige behandeling.

Een verlenging van de protrombinetijd is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur gebruikten. Indien tegelijkertijd anticoagulantia worden voorgeschreven dient een nauwkeurige controle plaats te vinden. Een aanpassing van de dosering van orale anticoagulantia kan nodig zijn om het gewenste antistollingsniveau te onderhouden (zie rubriek 4.5 en 4.8).

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

Bij patiënten met een afgenomen urineproductie is in zeldzame gevallen kristalurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, voornamelijk bij parenterale behandeling. Tijdens de toediening van hoge doseringen amoxicilline dient men ervoor te zorgen dat er voldoende vloeistofinname en urineproductie is om het risico op amoxicilline-kristalurie te verminderen. Blaaskatheters moeten regelmatig worden gecontroleerd op doorlaatbaarheid (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Gedurende de behandeling met amoxicilline dienen enzymatische glucose-oxidasemethoden gebruikt te worden wanneer getest wordt op de aanwezigheid van glucose in de urine. Vals-positieve uitslagen kunnen voorkomen bij het gebruik van niet-enzymatische methodes.

De aanwezigheid van clavulaanzuur in Levmentin kan een niet-specifieke binding veroorzaken van IgG en albumine aan de membranen van rode bloedcellen met als gevolg een vals-positieve Coombs-test.

Er zijn meldingen van vals-positieve testresultaten bij gebruik van de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test bij met amoxicilline/clavulaanzuur behandelde patiënten. Deze bleken later niet geïnfecteerd te zijn met *Aspergillus*. Kruisreacties met non-*Aspergillus* polysacchariden en polyfuranosen zijn gemeld met de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test. Vandaar dat positieve testresultaten bij met amoxicilline/clavulaanzuur behandelde patiënten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd en bevestigd moeten worden meteen andere diagnostische testmethode.

Dit geneesmiddel bevat 62,9 mg (2,7 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Bij patiënten op een natriumbepert dieet dient hiermee rekening gehouden te worden.

Dit geneesmiddel bevat 39,3 mg (1,0 mmol) kalium per injectieflacon. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten op een kaliumarm dieet dient hiermee rekening gehouden te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia en penicilline-antibiotica worden in de praktijk veel gebruikt zonder meldingen van interacties. Er zijn in de literatuur echter gevallen beschreven van een toegenomen internationaal gestandaardiseerde ratio (stollingstijd of INR) bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met acenocoumarol of warfarine krijgen en die een amoxicillinebehandeling voorgeschreven krijgen. Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is,

dient de protrombinetijd of de internationaal gestandaardiseerde ratio nauwkeurig gecontroleerd te worden na toevoegen of staken van amoxicilline. Bovendien kunnen doseringsaanpassingen van de orale anticoagulantia noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Methotrexaat

Penicillines kunnen de uitscheiding van methotrexaat verminderen waardoor een toename in toxiciteit mogelijk is.

Probenecide

Gelijktijdig gebruik samen met probenecide wordt afgeraden. Probenecide vermindert de tubulaire uitscheiding van amoxicilline door de nieren. Gelijktijdig gebruik met probenecide kan resulteren in verhoogde en verlengde bloedspiegels van amoxicilline maar niet van clavulaanzuur.

Mycofenolaatmofetil

Bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen, is een daling van de concentratie voor toediening van de actieve metabool mycofenolzuur (MPA) met ongeveer 50% gerapporteerd na het starten van amoxicilline plus clavulaanzuur per os. De verandering van de concentratie voor toediening weerspiegelt misschien niet goed de veranderingen van de totale blootstelling aan MPA. Daarom is een verandering van de dosering van mycofenolaatmofetil normaal niet noodzakelijk als er geen klinische tekenen van disfunctie van het transplantaat zijn. Een nauwgezette klinische monitoring is echter vereist tijdens de combinatie en kort na de behandeling met antibiotica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij dierproeven zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Beperkte gegevens over het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur gedurende de zwangerschap bij de mens wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. In een enkele studie bij vrouwen met een preterme, premature ruptuur van de foetale membraan werd gemeld dat profylactische behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur in verband kan worden gebracht met een toegenomen risico op enterocolitis necroticans bij neonaten. Het gebruik wordt afgeraden gedurende de zwangerschap, tenzij het door de arts noodzakelijk wordt geacht.

Borstvoeding

Beide stoffen worden in de moedermelk uitgescheiden (er is geen informatie bekend over de effecten van clavulaanzuur op de zuigeling). Als gevolg daarvan kunnen diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen optreden bij de zuigeling, waardoor de borstvoeding mogelijk gestaakt moet worden. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisering. Amoxicilline/clavulaanzuur mag alleen tijdens de borstvoeding worden gebruikt nadat het mogelijke risico door de behandelend arts is afgewogen tegen het beoogde voordeel.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (zoals allergische reacties,

duizeligheid of toevallen), die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en braken.

De bijwerkingen verkregen uit klinische studies en postmarketing-activiteiten met Levmentin, zijn hieronder vermeld en ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

De volgende terminologie wordt gehanteerd om de frequentie van bijwerkingen in te delen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)

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

<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	
Candidiasis van huid en slijmvliezen	vaak
Overgroei van niet-gevoelige organismen	niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Reversibele leukopenie (inclusief neutropenie)	zelden
Trombocytopenie	zelden
Reversibele agranulocytose	niet bekend
Hemolytische anemie	niet bekend
Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd ¹	niet bekend
<u>Immuunsysteemaandoeningen¹⁰</u>	
Angioneurotisch oedeem	niet bekend
Anafylaxie	niet bekend
Serumziekte-achtig syndroom	niet bekend
Vasculitis ten gevolge van overgevoeligheid	niet bekend
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Duizeligheid	soms
Hoofdpijn	soms
Convulsies ²	niet bekend
Aseptische meningitis	niet bekend
<u>Hartaandoeningen</u>	
Kounis-syndroom	niet bekend
<u>Vasculaire aandoeningen</u>	
Tromboflebitis ³	zelden
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Diarree	vaak
Misselijkheid	soms
Braken	soms

Indigestie	soms
Antibiotica-geassocieerde colitis ⁴	niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom	niet bekend
Pancreatitis acuut	niet bekend
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	
Stijgingen van AST- en/of ALT-waarden ⁵	soms
Hepatitis ⁶	niet bekend
Cholestatische geelzucht ⁶	niet bekend
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen⁷</u>	
Rash	soms
Pruritus	soms
Urticaria	soms
Erythema multiforme	zelden
Stevens-Johnson syndroom	niet bekend
Toxische epidermale necrolyse	niet bekend
Bulleuze exfoliatieve dermatitis	niet bekend
Acute gegeneraliseerde met exantheem gepaard gaande pustulosis (AGEP) ⁹	niet bekend
Geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	niet bekend
Lineaire IgA ziekte	niet bekend
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Interstitiële nefritis	niet bekend
Kristalurie ⁸ (waaronder acuut nierletsel)	niet bekend
¹ Zie rubriek 4.4. ² Zie rubriek 4.4. ³ Op de injectieplaats. ⁴ Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis (zie rubriek 4.4). ⁵ Er is een matige stijging van AST- en/of ALT-waarden bij patiënten waargenomen, die met een antibioticum uit de bètalactamklasse werden behandeld, maar de significantie van deze bevindingen is onbekend. ⁶ Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4). ⁷ Wanneer er een dermatuze overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden (zie rubriek 4.4). ⁸ Zie rubriek 4.9. ⁹ Zie rubriek 4.4. ¹⁰ Zie rubrieken 4.3 en 4.4.	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

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 een overdosering

Maagdarmsstelselsymptomen en een verstoring van de vocht- en elektrolytenhuishouding kunnen optreden. Er zijn gevallen gemeld van door amoxicilline veroorzaakte kristalurie, dat in sommige gevallen heeft geleid tot nierfalen (zie rubriek 4.4).

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

Van amoxicilline is bekend dat het in blaaskatheters neerslaat, vooral na intraveneuze toediening van hoge doseringen. De doorlaatbaarheid dient regelmatig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Behandeling van intoxicatie

Maagdarmsstelselsymptomen kunnen symptomatisch behandeld worden, waarbij moet worden gelet op de water-/elektrolytenhuishouding.

Amoxicilline/clavulaanzuur kan via hemodialyse uit de circulatie verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Amoxicilline is een semisynthetisch penicilline (bètalactamantibioticum), dat een of meerdere enzymen remt (deze worden vaak penicillinebindende eiwitten, PBE's, genoemd) in de biosynthese van bacteriële peptidoglycanen. Deze glycanen zijn integrale structurele componenten van de bacteriële celwand. De remming van deze biosynthese leidt tot een verzwakking van de celwand, wat vaak wordt gevolgd door cellysis en celdood.

Amoxicilline is gevoelig voor degradatie door bètalactamasen geproduceerd door resistente bacteriën, vandaar dat amoxicilline alléén niet actief is tegen organismen die deze bètalactamasen produceren.

Clavulaanzuur is een bètalactam dat structureel verwant is aan penicillines. Het inactieveert sommige bètalactamasen, waardoor voorkomen wordt dat amoxicilline wordt geïnactiveerd. Clavulaanzuur alleen heeft een onvoldoende klinisch relevant antibacterieel effect.

Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek

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

Resistentiemechanismen

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

- inactivering door die bètalactamase die zelf niet geremd worden door clavulaanzuur, inclusief klasse B, C en D
- verandering van PBE's, waardoor de werkzaamheid van het antibioticum tegen het doelorganisme wordt verminderd.

Impermeabiliteit van bacteriën of van effluxpompmechanismen kunnen de oorzaak zijn van of bijdragen aan bacteriële resistentie, vooral bij Gram-negatieve bacteriën.

Breekpunten

De MRC (minimale remmende concentratie)-breekpunten voor amoxicilline/clavulaanzuur zijn die van het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organisme	Gevoeligheidsbreekpunten (µg/ml)		
	Gevoelig	Verminderd gevoelig	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negatieve staphylococci 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
Gram-negatieve anaeroben ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positieve anaeroben ¹	≤ 4	8	> 8
Non-species gerelateerde breekpunten ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ De gerapporteerde waarden zijn voor de amoxicillineconcentraties. Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie clavulaanzuur vastgesteld op 2 mg/l.

² De gerapporteerde waarden zijn voor oxacilline-concentraties.

³ De breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op ampicillinebreekpunten.

⁴ Het resistentiebreekpunt van R>8 mg/l geeft de zekerheid dat alle isolaten met resistentiemechanismen als resistent gerapporteerd worden.

⁵ De breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op benzylpenicillinebreekpunten.

De prevalentie van resistentie kan voor de geselecteerde stammen geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie met betrekking tot resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij het behandelen van ernstige infecties. Indien nodig dient deskundig advies ingewonnen te worden als de lokale prevalentie van resistentie dusdanig is, dat het gebruik van het middel voor ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is.

<p><u>Algemeen gevoelige stammen</u></p> <p><u>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig)£ Coagulase-negatieve staphylococci (meticilline-gevoelig) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> en andere bètahemolytische streptococci <i>Streptococcus viridans</i> groep</p> <p><u>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</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><u>Stammen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</u></p> <p><u>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p><u>Aerobe Gram-negatieve 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 Gram-negatieve 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></p>

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumonia
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Een natuurlijke tussenvorm van gevoeligheid bij het afwezig zijn van een verworven resistentiemechanisme.

£ Alle meticilline-resistente staphylococcen zijn resistent tegen amoxicilline-clavulaanzuur.

§ Alle stammen met resistentie tegen amoxicilline die niet wordt veroorzaakt door bèta-lactamasen zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur.

¹ *Streptococcus pneumoniae* die resistent zijn voor penicilline mogen niet behandeld worden met deze formulering van amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

² Stammen met een verminderde gevoeligheid zijn gerapporteerd in enkele EU-lidstaten met een frequentie hoger dan 10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische gegevens, die voor amoxicilline/clavulaanzuur zijn verkregen na de toediening van Levmentin aan groepen gezonde vrijwilligers als een 500 mg/100 mg of 1000 mg/200 mg bolus intraveneuze injectie, staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde (\pm SD) farmacokinetische parameters					
<i>Bolus intraveneuze injectie</i>					
Toegepaste dosis	Dosis	Gemiddelde piekserum-conc. (μ g/ml)	T 1/2 (uur)	AUC (u.mg/l)	Urine-uitscheiding (%; 0 tot 6 u)
amoxicilline					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
clavulaanzuur					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicilline, CA – clavulaanzuur.					

Distributie

Ongeveer 25% van het totaal plasma-clavulaanzuur en 18% van het totaal plasma-amoxicilline is aan eiwit gebonden. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 0,3-0,4 l/kg voor amoxicilline en ongeveer 0,2 l/kg voor clavulaanzuur.

Na intraveneuze toediening zijn zowel amoxicilline als clavulaanzuur aangetroffen in de galblaas, het abdominale weefsel, de huid, het vet, het spierweefsel, synoviaal- en peritoneaal vocht, gal en pus. Amoxicilline wordt niet voldoende gedistribueerd naar de cerebrospinale vloeistof.

Uit dierstudies is voor geen van beide componenten een significante weefselretentie van materiaal afkomstig van het geneesmiddel gebleken. Amoxicilline kan, net als de meeste penicillines, worden aangetoond in borstvoeding. Sporen van clavulaanzuur kunnen ook in de borstvoeding gedetecteerd worden (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 penicilloïdezuur vergelijkbaar met hoeveelheden van 10 tot 25% van de initiële dosis. Bij de mens wordt clavulaanzuur uitgebreid gemetaboliseerd en als zodanig uitgescheiden in urine en feces en als kooldioxide in de uitgedemde lucht.

Eliminatie

De belangrijkste eliminatieroute van amoxicilline is via de nieren. De belangrijkste eliminatieroute van clavulaanzuur is zowel via de nieren als door niet-renale mechanismen.

Amoxicilline/clavulaanzuur heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 liter/uur bij gezonde personen. Ongeveer 60 tot 70% van de amoxicilline en ongeveer 40 tot 65% van het clavulaanzuur wordt onveranderd uitgescheiden in de urine tijdens de eerste 6 uren na toediening van een enkelvoudige dosering van 500 mg/100 mg of een enkelvoudige dosering van een 1000 mg/200 mg bolus voor intraveneuze injectie. In diverse studies is aangetoond dat de uitscheiding via de urine 50-85% bedraagt voor amoxicilline en 27-60% voor clavulaanzuur in een periode van 24 uur. Het grootste gedeelte van het clavulaanzuur wordt uitgescheiden binnen de eerste 2 uur na toediening.

Gelijktijdig gebruik van probenecide vertraagt de amoxicilline-uitscheiding maar niet de uitscheiding via de nieren van clavulaanzuur (zie rubriek 4.5).

Leeftijd

De halfwaardetijd van amoxicilline is bij jonge kinderen van rond de 3 maanden tot 2 jaar oud vergelijkbaar met die bij oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (met inbegrip van premature pasgeborenen) moet in de eerste levensweek niet vaker dan tweemaal daags worden toegediend vanwege de nog niet volledig ontwikkelde renale klaring. Aangezien oudere patiënten eerder een verminderde nierfunctie zullen hebben, dient men voorzichtig te zijn bij het kiezen van een dosering en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te controleren.

Verminderde nierfunctie

De totale serumklaring van amoxicilline/clavulaanzuur neemt proportioneel af wanneer de nierfunctie vermindert. De afname in geneesmiddelenklaring is duidelijker voor amoxicilline dan voor clavulaanzuur, aangezien een groter deel van de amoxicilline via de nieren wordt uitgescheiden. De dosering bij verminderde nierfunctie moet voorkomen dat er ongewenste accumulatie van amoxicilline plaatsvindt terwijl tegelijkertijd wel adequate clavulaanzuurspiegels worden gehandhaafd (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet voorzichtig worden gedoseerd en moet de leverfunctie regelmatig gecontroleerd worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig uit onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Toxiciteitsstudies, waarbij herhaalde doseringen amoxicilline/clavulaanzuur werden toegediend bij honden, wijzen op maagirritatie, braken en een verkleuring van de tong.

Carcinogeniciteitsstudies zijn niet uitgevoerd met amoxicilline/clavulaanzuur.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Levmentin mag niet worden gemengd met bloedproducten, eiwitrijke vloeistoffen zoals eiwithydrolysaten of intraveneuze vetemulsies. Als Levmentin wordt voorgeschreven samen met een aminoglycoside, mogen de twee antibiotica niet in de spuit, een andere recipiënt of set voor intraveneus infuus worden gemengd omdat de activiteit van de aminoglycoside anders zou kunnen verminderen.

De oplossingen van Levmentin mogen niet worden gemengd met glucose, dextraan of bicarbonaatoplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Poeder in injectieflacons

3 jaar

Gereconstitueerde injectieflacons (voor intraveneuze injectie of vóór verdunning voor infusie)

De gereconstitueerde oplossing (1 injectieflacon met 20 ml water voor injecties Ph. Eur.) moet onmiddellijk, binnen 20 minuten, worden gebruikt of verdund.

Verdunning voor intraveneuze infusie

Chemische en fysische stabiliteit van de oplossing is aangetoond gedurende 2-3 uur bij 25°C of 6 uur bij 5°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde en verdunde oplossing (1

gereconstitueerde injectieflacon in een volume van 100 ml infusievloeistof) onmiddellijk worden gebruikt.

Intraveneuze infusen van amoxicilline/clavulaanzuur kunnen worden toegediend in een gamma van verschillende oplosmiddelen voor toediening via intraveneuze weg. De concentraties van antibiotica blijven bevredigend als de oplossingen bij 5°C en op kamertemperatuur (25°C) worden gehouden in de aanbevolen volumes van de volgende infusievloeistoffen. Als ze bij kamertemperatuur (25°C) worden bereid en bewaard, moeten de infusen worden voltooid binnen de in de volgende tabel aangegeven tijd:

<u>Intraveneuze infusie</u>	<u>Duur van stabiliteit bij 25°C</u>
Water voor injecties (Ph. Eur.)	3 uur
0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze infusie (9 mg/ml)	3 uur
Samengestelde natriumchlorideoplossing voor injectie 1959 (Ringeroplossing)	2 uur
Samengestelde natriumlactaatoplossing voor intraveneuze infusie (Ringerlactaatoplossing: Hartmann)	2 uur
Oplossing van 0,3% w/v kaliumchloride en 0,9% w/v natriumchloride voor intraveneuze infusie (3 mg/ml en 9 mg/ml)	2 uur

Bij bewaring bij 5°C moet de gereconstitueerde Levmentin-oplossing in voorgekoelde infuuszakken met water voor injecties Ph. Eur. of natriumchloride BP (0,9% w/v) worden gedaan en dan kan ze gedurende hoogstens 6 uur worden bewaard. Vervolgens moet de infusie worden toegediend zodra de oplossing op kamertemperatuur is.

De stabiliteit van Levmentin-oplossingen hangt af van de concentratie. Als het gebruik van meer geconcentreerde oplossingen noodzakelijk is, moet de duur van stabiliteit daaraan worden aangepast.

Levmentin is minder stabiel in infusen die glucose, dextraan of bicarbonaat bevatten. Gereconstitueerde oplossingen van amoxicilline/clavulaanzuur mogen geïnjecteerd worden in de druppelkamer over een periode van 3 tot 4 minuten.

Eventuele resterende oplossing van antibioticum moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons van kleurloos glas (Type II) van 20 ml met chloorbutylrubber stop (Type I) en een verzegelde waterdichte ringsluiting.

Verpakking van 1 of 10 flacon(s) van 20 ml.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Enkel voor eenmalig gebruik. Niet gebruikte oplossing weggoeien.

De reconstitutie/verduunning moet gebeuren in aseptische omstandigheden. De oplossing moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als ze helder is en geen partikels bevat.

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

Bereiding van oplossingen voor intraveneuze injectie

Het gebruikelijke oplosmiddel is water voor injecties Ph. Eur. Levmentin 1000 mg/200 mg moet worden opgelost in 20 ml oplosmiddel. Zo wordt ongeveer 20,9 ml oplossing voor eenmalig gebruik verkregen.

Tijdens de reconstitutie kan al dan niet een voorbijgaande roze verkleuring optreden. Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal kleurloos tot geelkleurig.

Levmentin voor bolus injectie dient binnen 20 minuten na oplossing te worden toegediend.

Bereiding van oplossingen voor intraveneuze infusie

Levmentin moet worden gereconstitueerd zoals hierboven beschreven, onder de hoofding "Bereiding van oplossingen voor intraveneuze injectie". De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden toegevoegd aan 100 ml infusievloeistof via een minizak of een buret in de infuusset.

Levmentin injectieflacons zijn niet geschikt voor meervoudige toediening.

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

Laboratoires DELBERT
49 Rue Rouelle
75015 Paris
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE135213

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 september 1986

Datum van laatste verlenging: 17 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 05/2023.