

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Elke ml suspensie bevat amoxicillinetrihydraat overeenkomend met 50 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat overeenkomend met 12,5 mg clavulaanzuur.

5 ml suspensie bevat amoxicillinetrihydraat overeenkomend met 250 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat overeenkomend met 62,5 mg clavulaanzuur.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Elke ml suspensie bevat amoxicillinetrihydraat overeenkomend met 80 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat overeenkomend met 11,4 mg clavulaanzuur.

5 ml suspensie bevat amoxicillinetrihydraat overeenkomend met 400 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat overeenkomend met 57 mg clavulaanzuur.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,4 mg benzylalcohol per 5 ml suspensie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit tot crèmewit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- Acute bacteriële sinusitis (goed gediagnosticeerd)
- Acute otitis media
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis (goed gediagnosticeerd)
- Gemeenschap-verworven pneumonie (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.

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 in de hele tekst weergegeven in aantal milligrammen amoxicilline/clavulaanzuur, met uitzondering van de doseringen die worden weergegeven in de individuele component.

De dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis die wordt gekozen om een individuele infectie te behandelen is afhankelijk van:

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

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Bij volwassenen en kinderen ≥ 40 kg geeft deze amoxicilline/clavulaanzuur formulering, wanneer het is toegediend zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 1500 mg amoxicilline en 375 mg clavulaanzuur. Bij kinderen < 40 kg geeft deze amoxicilline/clavulaanzuur formulering, wanneer het is toegediend zoals hieronder geadviseerd, een maximale dagelijkse dosering van 2400 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dosering van amoxicilline nodig is, wordt een andere formulering van amoxicilline/clavulaanzuur geadviseerd om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Bij volwassenen en kinderen ≥ 40 kg geeft deze amoxicilline/clavulaanzuur formulering, wanneer het is toegediend zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 1750 mg amoxicilline en 250 mg clavulaanzuur bij tweemaal daagse dosering en 2625 mg amoxicilline/375 mg clavulaanzuur bij driemaal daagse dosering. Bij kinderen < 40 kg geeft deze amoxicilline/clavulaanzuur formulering, wanneer het is toegediend zoals hieronder geadviseerd, een maximale dagelijkse dosering van 1000-2800 mg amoxicilline en 143-400 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dosering amoxicilline nodig is, wordt een andere formulering van amoxicilline/clavulaanzuur geadviseerd om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De behandelduur is afhankelijk van de response van de patiënt. Sommige infecties, zoals osteomyelitis, vereisen langere behandelduur. Zonder controle mag de behandelduur nooit langer zijn dan 14 dagen (zie rubriek 4.4 betreffende langdurige behandeling).

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Driemaal daags één 500 mg/125 mg dosis.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Aanbevolen doses:

- Standaarddosis (voor alle indicaties): 875 mg/125 mg tweemaal daags;
- hogere dosis (met name voor infecties zoals otitis media, sinusitis, infecties van de lagere luchtwegen en urineweginfecties): 875 mg/125 mg driemaal daags.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Kinderen < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/dag tot 60 mg/15 mg/kg/dag in drie afzonderlijke deeldoseringen.

Kinderen kunnen worden behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur tabletten of suspensies. Kinderen van 6 jaar en jonger worden bij voorkeur behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur suspensie.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over doseringen van amoxicilline/clavulaanzuur 4:1 formuleringen hoger dan 40 mg/10 mg/kg per dag bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Kinderen < 40 kg

Aanbevolen doses:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dag tot 45 mg/6,4 mg/kg/dag toegediend als twee verdeelde doses;
- tot 70 mg/10 mg/kg/dag toegediend als twee verdeelde doses kan worden overwogen voor sommige infecties (zoals otitis media, sinusitis en infecties van de lagere luchtwegen).

Kinderen kunnen worden behandeld met amoxicilline/clavulaanzuurtabletten of suspensies. Kinderen van 6 jaar en jonger moeten bij voorkeur worden behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur suspensie.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor amoxicilline/clavulaanzuur 7:1 formuleringen met betrekking tot doses hoger dan 45 mg/6,4 mg per kg per dag bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Er zijn geen klinische gegevens voor amoxicilline/clavulaanzuur 7:1 formuleringen voor patiënten jonger dan 2 maanden. Dosisaanbevelingen voor deze populatie kunnen daarom niet worden gedaan

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

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 kinderen ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg tweemaal daags
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg eenmaal daags
Hemodialyse	500 mg/125 mg elke 24 uur plus 500 mg/125 mg tijdens de dialyse, herhalen aan het einde van de dialyse (als de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur afgenomen zijn)

Kinderen < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg tweemaal daags (maximaal 500 mg/125 mg tweemaal daags)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg eenmaal daags (maximaal 500 mg/125 mg)

Hemodialyse	15 mg/3,75 mg/kg per dag eenmaal daags Voorafgaand aan hemodialyse 15 mg/3,75 mg/kg. Om het circulerende geneesmiddelengehalte te herstellen dient 15 mg/3,75 mg per kg toegediend te worden na de hemodialyse.
-------------	--

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Verminderde nierfunctie

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten die een creatinineklaring (CrCl) hebben groter dan 30 ml/min.

Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min wordt het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur met een verhouding amoxicilline/clavulaanzuur van 7:1 niet aanbevolen, aangezien er geen aanbevelingen voor dosisaanpassingen beschikbaar zijn.

Verminderde leverfunctie

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

Wijze van toediening

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis is voor oraal gebruik.

Gebruik bij een maaltijd om de mogelijke gastro-intestinale onverdraagzaamheid te minimaliseren.

De behandeling kan parenteraal worden gestart zoals beschreven in de SmPC van een amoxicilline/clavulaanzuur IV-formulering en worden voortgezet met een orale toedieningsvorm.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

Extractie van de bereide suspensie uit de fles

Vóór elk gebruik moet de fles krachtig worden geschud en een tijdje worden bewaard totdat het schuim is neergedaald.

De voorgeschreven hoeveelheid suspensie wordt ingenomen met de bijgevoegde doseerspuit.

Het toedienen van de bereide suspensie aan de patiënt

De bereide suspensie kan rechtstreeks uit de doseerspuit worden toegediend of eerst op een lepel worden geplaatst.

Na elk gebruik moet de fles goed worden gesloten en moet de doseerspuit worden gereinigd door deze herhaaldelijk met schoon water te vullen en te legen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een van de penicilline-antibiotica, voor benzylalcohol of voor een van de in de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld anafylactische shock) op andere bèta-lactamantibiotica (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 bèta-lactamantibiotica (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

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

Het geneesmiddel-geïnduceerde enterocolitisyndroom (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 inname het geneesmiddel), in afwezigheid van allergische huid- of ademhalingssymptomen. Verdere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie omvatten. Er zijn ernstige gevallen geweest, waaronder progressie tot shock.

In 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 amoxicilline/clavulaanzuur is niet geschikt wanneer er een verhoogd risico bestaat dat de vermoedelijke pathogenen resistentie hebben tegen bèta-lactamantibiotica hebben die niet worden beïnvloed door bèta-lactamase. Deze formulering mag niet worden gebruikt voor 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 als er een besmettelijke mononucleosis wordt vermoed, aangezien het voorkomen van een morbilliforme huiduitslag 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 exanthemateuze pustulose (AGEP) (zie rubriek 4.8). Als deze reactie optreedt, moet de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor 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 onderliggende ziekten of die gelijktijdig 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 antibioticageassocieerde 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 gecontra-indiceerd.

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 bereiken (zie rubrieken 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. Bij patiënten met blaaskatheters moet de doorgankelijkheid regelmatig worden gecontroleerd (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 amoxicilline/clavulaanzuur kan een non-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 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* polysachariden 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 met een andere diagnostische testmethode.

Dit geneesmiddel bevat 0,4 mg benzylalcohol per 5 ml suspensie. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen ("hijgsyndroom") bij pasgeborenen en jonge kinderen. Bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar) mag dit geneesmiddel niet langer dan een week worden gebruikt vanwege accumulatie. Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid worden gebruikt en alleen indien nodig, vooral bij personen met een lever- of nierfunctiestoornis en tijdens zwangerschap en borstvoeding vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, 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 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 krijgen, is na het starten met de orale toediening van amoxicilline en clavulaanzuur een afname van de pre-dosisconcentratie van de actieve metaboliet mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% gemeld. De verandering van de pre-dosisconcentratie hoeft geen accurate weergave van de veranderingen in de totale MPA blootstelling te zijn. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaatdysfunctie een wijziging in de dosering van mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Niettemin dient nauwlettende klinische controle plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

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 vroeggeboorte, premature ruptuur van de foetale membraan werd gemeld dat profylactische behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur in verband kan worden gebracht met een toegenomen risico op necrotiserende enterocolitis bij neonaten. 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 het optreden van sensibilisatie. 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 naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd. 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 amoxicilline/clavulaanzuur, zijn hieronder vermeld ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanklasse.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

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

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Candidiasis van huid en slijmvliezen
	Niet bekend	Overgroei van niet-gevoelige organismen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Reversibele leukopenie (inclusief neutropenie)
	Zelden	Trombocytopenie
	Niet bekend	Reversibele agranulocytose
	Niet bekend	Hemolytische anemie
	Niet bekend	Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd ¹
Immuunsysteemaandoeningen ⁸	Niet bekend	Angioneurotisch oedeem
	Niet bekend	Anafylaxie
	Niet bekend	Serumziekte-achtig syndroom
	Niet bekend	Vasculitis ten gevolge van overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid
	Soms	Hoofdpijn
	Niet bekend	Reversibele hyperactiviteit
	Niet bekend	Convulsies ¹
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Hartaandoeningen	Niet bekend	Kounis-syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree
	Vaak	Misselijkheid ²
	Vaak	Braken
	Soms	Indigestie
	Niet bekend	Antibiotica-geassocieerde colitis ³
	Niet bekend	Zwarte harige tong
	Niet bekend	Verkleuring van de tanden ⁹
	Niet bekend	Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom
	Niet bekend	Acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Stijgingen van ASAT- en/of ALAT-waarden ⁴
	Niet bekend	Hepatitis ⁵
	Niet bekend	Cholestatische geelzucht ⁵
Huid- en onderhuidaandoeningen ⁶	Soms	Huiduitslag
	Soms	Pruritus
	Soms	Urticaria
	Zelden	Erythema multiforme
	Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom

	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Bulleuze exfoliatieve dermatitis
	Niet bekend	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) ¹
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
	Niet bekend	Lineaire IgA ziekte
	Niet bekend	Symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem (SDRIFE) (baboon-syndroom)
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Interstitiële nefritis
	Niet bekend	Kristalurie (waaronder acuut nierletsel) ⁷
¹ Zie rubriek 4.4 ² Misselijkheid komt vaker voor bij hogere, orale doseringen. Indien er duidelijk maagdarmsstelselaandoeningen optreden, kunnen deze worden verminderd door amoxicilline/clavulaanzuur met een maaltijd in te nemen. ³ Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis (zie rubriek 4.4). ⁴ Er is een matige stijging van ASAT- en/of ALAT-waarden bij patiënten waargenomen, die met een antibioticum uit de bèta-lactamklasse werden behandeld, maar de significantie van deze bevindingen is onbekend. ⁵ Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4). ⁶ Wanneer er een dermateuze overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden (zie rubriek 4.4). ⁷ Zie rubriek 4.9. ⁸ Zie rubrieken 4.3 en 4.4. ⁹ Oppervlakkige tandverkleuring is zeer zelden gemeld bij kinderen. Goede mondhygiëne kan helpen tandkleuring te voorkomen, omdat het meestal kan worden verwijderd door te poetsen.		

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 doorgankelijkheid 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: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, combinaties van penicillines, inclusief bèta-lactamaseremmers; ATC-code: J01CR02.

Werkingsmechanisme

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

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

Clavulaanzuur is een bèta-lactam dat structureel verwant is aan penicillines. Het inactiverend sommige bètalactamasen, waardoor voorkomen wordt dat amoxicilline wordt geïnactiveerd. Clavulaanzuur alleen heeft 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 werkzaamheid van amoxicilline.

Resistentiemechanismen

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

- inactivering door die bèta-lactamasen die zelf niet geremd worden door clavulaanzuur, inclusief klasse B, C en D.
- verandering van PBE's, die de affiniteit van het antibacteriële middel voor het doelwit verminderen.

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

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

De MRC (minimale remmende concentratie) interpretatiecriteria voor het testen van de gevoeligheid zijn vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor amoxicilline/clavulaanzuur en staan hier vermeld: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-micbreakpoints_en.xlsx.

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.

<u>Algemeen gevoelige stammen</u>
<u>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig) [‡] Coagulase-negatieve <i>staphylococci</i> (meticilline-gevoelig) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> en andere bèta-hemolytische streptococci <i>Streptococcus viridans</i> groep
<u>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Stammen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</u>
<u>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§]
<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>
<u>Inherent resistente organismen</u>
<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>
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>

- ^s Een natuurlijke tussenvorm van gevoeligheid bij het afwezig zijn van een verworven resistentiemechanisme.
- [£] Alle meticilline-resistente staphylococcen zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur.
- ¹ *Streptococcus pneumoniae* die resistent is tegen penicilline dient niet te worden behandeld 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

Amoxicilline en clavulaanzuur zijn volledig gedissocieerd in een waterige oplossing met een fysiologische pH. Beide componenten worden snel en goed geabsorbeerd via de orale toedieningsweg. Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van amoxicilline en clavulaanzuur ongeveer 70%. De plasmaprofielen van beide componenten zijn gelijkwaardig en de tijd tot piekplasmaconcentratie ($T_{\max}$) is voor beide ongeveer één uur.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

De farmacokinetische gegevens uit een studie, waarin amoxicilline/clavulaanzuur (500 mg/125 mg, tablet driemaal daags) werd toegediend aan een groep nuchtere gezonde vrijwilligers staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters					
Werkzame stoffen toegediend	Dosis (mg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{\max}^*$ (uur)	$AUC_{(0-24\text{u})}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$)	$T_{1/2}$ (uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 500 mg/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 (bereik)					

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

De farmacokinetische gegevens uit een studie, waarin amoxicilline/clavulaanzuur (875 mg/125 mg, tablet tweemaal daags) werd toegediend aan een groep nuchtere gezonde vrijwilligers staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters					
Werkzame stoffen toegediend	Dosis (mg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{\max}^*$ (uur)	$AUC_{(0-24\text{h})}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$)	$T_{1/2}$ (uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
Clavulaanzuur					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm 0,99$	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm 3,04$	0,96 $\pm 0,12$
AMX – amoxicilline, CA – clavulaanzuur * Mediaan (bereik)					

De amoxicilline- en clavulaanzuur-serumconcentraties die met amoxicilline/clavulaanzuur behaald worden zijn vergelijkbaar met de concentraties die worden behaald na orale toediening van vergelijkbare, afzonderlijke doseringen van amoxicilline of van 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 voor amoxicilline als voor clavulaanzuur is aangetoond dat het de placenta passeert (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 via de nieren en 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 vrijwilligers. 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 uur na toediening van een enkelvoudige dosis Amoxicilline/Clavulaanzuur 250 mg/125 mg of 500 mg/125 mg tabletten. 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.

Geslacht

Na orale toediening van amoxicilline/clavulaanzuur aan gezonde mannen en vrouwen bleek het geslacht geen significant effect te hebben op de farmacokinetiek van amoxicilline of clavulaanzuur.

Nierfunctiestoornis

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).

Leverfunctiestoornis

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 of met de componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Siliciumdioxide

Microkristallijne cellulose

Carmellosenatrium

Sucralose

Watervrij natriumcitraat

Watervrij citroenzuur

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Mannitol

Xanthaangom

Vanillesmaak (Maïsmaltodextrine, Triacetine E1518, Gemodificeerd maïszetmeel E1450, Vanilline, Mirre absolute (commiphora molmol), Isopentanol)

Tutti Frutti-smaak (Maïsmaltodextrine, Propyleenglycol E1520, Benzylalcohol, Sinaasappelolie (citrus sinesis), Vanilline, Ethylbutyraat)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder: 3 jaar

Vloeibare suspensie: 7 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Droog poeder: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Vloeibare suspensie: Gereconstitueerde suspensie moet worden bewaard bij 2°C – 8°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Amberkleurige glazen fles van 125 ml of 200 ml, afgesloten met een verzegelde polypropyleen schroefdop moeilijk te openen door kinderen met aluminiumfolievoering. Eenmaal bereid bevat de fles 100 ml (fles van 125 ml) of 150 ml (fles van 200 ml) van de suspensie.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Amberkleurige glazen fles van 100 ml, 125 ml of 200 ml, afgesloten met een verzegelde polypropyleen schroefdop moeilijk te openen door kinderen met aluminiumfolievoering. Eenmaal bereid bevat de fles 35 ml of 70 ml (fles van 100 ml), 100 ml (fles van 125 ml) of 140 ml (fles van 200 ml) van de suspensie.

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

Elke verpakking bevat een doseerspuit van 5 ml (polypropyleen/polyethyleen) met maatstreepjes van 0,5 ml en een adapter voor de spuit (polyethyleen).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Instructies voor reconstitutie

Bereiding van de suspensie:

- Schud het poeder kort in de gesloten fles en controleer of al het poeder zich op de bodem van de fles bevindt voordat u deze opent;
- open de sluiting moeilijk te openen door kinderen door deze naar beneden te drukken en tegelijkertijd naar links te draaien;
- verwijder het membraan zorgvuldig en volledig en gooi het weg;
- vul de fles met koud kraanwater tot ongeveer 1 cm onder de markering op de fles;
- sluit de fles en schud krachtig;
- laat het schuim uitzinken, vul opnieuw aan met water tot aan de markering op de fles en schud opnieuw.

Schud de fles goed voor inname van elke dosis.

Na reconstitutie van het poeder is het geneesmiddel een witte tot crèmewitte suspensie.

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de kleur van de bereide suspensie afwijkt van de hierboven beschreven kleur.

De bijgeleverde adapter wordt als verbindingsstuk tussen de fles en de doseerspuit in de hals van de fles gedrukt en blijft daar zitten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Devatis GmbH
Spitalstr. 22
79539 Lörrach
Duitsland

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 250 mg/62,5 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: RVG 117934
Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 400 mg/57 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: RVG 117935

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 augustus 2016.
Datum van de verlenging van de vergunning: 7 juli 2021.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.8 en 5.1: 8 mei 2025