

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 500 mg/125 mg, filmomhulde tabletten
Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 875 mg/125 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 500 mg/125 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat amoxicillinetrihydraat overeenkomend met 500 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat overeenkomend met 125 mg clavulaanzuur.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 875 mg/125 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat amoxicillinetrihydraat overeenkomend met 875 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat overeenkomend met 125 mg clavulaanzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 500 mg/125 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot crème-witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, 21,1 mm x 10,3 mm x 6,2 mm, met de inscriptie '500' aan één kant en 'D V' aan de andere kant.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 875 mg/125 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot crème-witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten, 22,1 mm x 10,5 mm x 7,4 mm, met de inscriptie '875' aan één kant en een breukstreep tussen 'D' en 'V' aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het doorslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

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 (adequaat 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 de hoeveelheid amoxicilline/clavulaanzuur, met uitzondering van de doseringen die worden weergegeven in de individuele component.

Bij de dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis die wordt gekozen 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 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 Devatis (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilline en/of verschillende ratio's van amoxicilline/clavulaanzuur) moeten ook worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

500 mg/125 mg tabletten:

Voor volwassenen en kinderen ≥ 40 kg, kan met deze tablet Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis een totale dagelijkse dosering van 1500 mg amoxicilline/375 mg clavulaanzuur gegeven worden wanneer het gegeven wordt zoals hieronder wordt aanbevolen. Voor kinderen < 40 kg, kan met deze tablet Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis een maximale dagelijkse dosering van 2400 mg amoxicilline/600 mg clavulaanzuur gegeven worden wanneer het gegeven wordt zoals hieronder wordt aanbevolen. Wanneer een hogere dagelijkse dosering van amoxicilline nodig is, wordt aanbevolen een andere formulering amoxicilline/ clavulaanzuur te kiezen om onnodig hoge doseringen clavulaanzuur te voorkomen (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 onder “verlengde behandelduur”).

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Driemaal daags één Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 500 mg/125 mg tablet.

Kinderen < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/dag tot 60 mg/15 mg/kg/dag in drie verdeelde doseringen.

Kinderen kunnen worden behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis tabletten of suspensies.

Aangezien de tabletten niet kunnen worden gedeeld, mogen kinderen die minder dan 25 kg wegen niet worden behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis tabletten.

De onderstaande tabel toont de ontvangen dosis (mg/kg lichaamsgewicht) bij kinderen die 25 kg tot 40 kg wegen na toediening van een enkele tablet van 500/125 mg.

Lichaamsgewicht [kg]	40	35	30	25	Enkelvoudige dosis aanbevolen [mg/kg lichaamsgewicht] (zie hierboven)
Amoxicilline [mg/kg lichaamsgewicht] per enkelvoudige dosis (1 filmomhulde tablet)	12,5	41,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Clavulaanzuur [mg/kg lichaamsgewicht] per enkelvoudige dosis (1 filmomhulde tablet)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Kinderen van 6 jaar en jonger of die minder dan 25 kg wegen, dienen bij voorkeur te worden behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis suspensie.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 4:1 formuleringen hoger dan 40 mg/10 mg/kg per dag bij kinderen jonger dan 2 jaar.

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 hoger 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. Voor 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.

875 mg/125 mg tabletten:

Voor volwassenen en kinderen ≥ 40 kg, kan met deze tablet Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis een totale dagelijkse dosering van 1750 mg amoxicilline/250 mg clavulaanzuur gegeven worden met een dosering van tweemaal daags en 2625 mg amoxicilline/375 mg clavulaanzuur met een dosering van driemaal daags zoals hieronder wordt aanbevolen. Voor kinderen < 40 kg, kan met deze tablet Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis een maximale dagelijkse dosering van 1000 – 2800 mg amoxicilline/143-400 mg clavulaanzuur gegeven worden wanneer het gegeven wordt zoals hieronder wordt aanbevolen. Wanneer een hogere dagelijkse dosering van amoxicilline nodig is, wordt aanbevolen een andere formulering amoxicilline/clavulaanzuur te kiezen om onnodig hoge doseringen clavulaanzuur te voorkomen (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 onder “verlengde behandelduur”).

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Aanbevolen dosering:

- Standaarddosering (voor alle indicaties): 875 mg/125 mg tweemaal daags.
- Hogere dosering (vooral voor infecties zoals otitis media, sinusitis, infecties van de onderste luchtwegen en infecties van de urinewegen): 875 mg/125 mg driemaal daags.

Kinderen < 40 kg

Kinderen kunnen worden behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis tabletten of suspensies.

Aanbevolen dosering:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dag tot 45 mg/6,4 mg/kg/dag in twee afzonderlijke deeldoseringen.
- tot maximaal 70 mg/10 mg/kg/dag in twee deeldoseringen kan worden overwogen voor sommige infecties, zoals otitis media, sinusitis en lagere luchtweginfecties.

Aangezien de tabletten niet kunnen worden gedeeld, mogen kinderen die minder dan 25 kg wegen niet worden behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis tabletten.

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

Lichaamsgewicht [kg]	40	35	30	25	Enkelvoudige dosis aanbevolen [mg/kg lichaamsgewicht] (zie hierboven)
Amoxicilline [mg/kg lichaamsgewicht] per enkelvoudige dosis (1 filmomhulde tablet)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (tot 35)
Clavulaanzuur [mg/kg lichaamsgewicht] per enkelvoudige dosis (1 filmomhulde tablet)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (tot 5)

Kinderen die minder dan 25 kg wegen, dienen bij voorkeur te worden behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur suspensie.

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

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over amoxicilline/clavulaanzuur 7:1 formuleringen bij kinderen jonger dan 2 maanden. Er kan daarom geen doseringsadvies worden gegeven bij deze patiëntengroep.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

Verminderde nierfunctie

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

Bij patiënten met een creatinineklaring minder dan 30 ml/min wordt het gebruik van Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis formuleringen met een amoxicilline-clavulaanzuurratio van 7:1 afgeraden, aangezien er geen aanbevelingen voor dosisaanpassingen beschikbaar zijn.

500 mg/125 mg tabletten & 875 mg/125 mg tabletten:

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.

Innemen met een maaltijd om de mogelijke gastro-intestinale onverdraagzaamheid te minimaliseren.

De therapie kan parenteraal worden gestart volgens de SmPC van een IV-formulering en worden voortgezet met een oraal preparaat.

4.3 Contra-indicaties

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

Een voorgeschiedenis van 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 incidenteel dodelijke gevallen van overgevoeligheid (inclusief anafylactoïde en ernstige cutane bijwerkingen) zijn gemeld bij patiënten behandeld met penicillines. Overgevoeligheidsreacties kunnen zich ook ontwikkelen tot het Kounissyndroom. 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 van 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 Devatis is niet geschikt wanneer er een verhoogd risico bestaat dat de vermoedelijke pathogenen een verlaagde gevoeligheid of resistentie tegen bètalactamantibiotica hebben, die niet worden beïnvloed door bètalactamasen. Deze formulering moet niet worden gebruikt 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 als besmettelijke mononucleose 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 onmiddellijk de behandeling met

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor toekomstige behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis.

Bij patiënten met tekenen van een verminderde leverfunctie moet amoxicilline/clavulaanzuur met voorzichtigheid worden toegediend (zie rubriek 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 patiënten die naast Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis ook potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.8).

Antibiotica-geassocieerde colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen waaronder amoxicilline 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 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 Devatis kan een onspecifieke binding veroorzaken van IgG en albumine aan de membranen van rode bloedcellen met als gevolg een vals-positieve Coombstest.

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* polysacchariden en polyfuranose 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 minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia en penicilline-antibiotica worden in de praktijk veel gebruikt zonder meldingen van interacties. Er zijn in de literatuur echter gevallen beschreven van een toegenomen internationale gestandaardiseerde ratio (stollingstijd of INR) bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met acenocoumarol of warfarine krijgen en die een amoxicilline-behandeling voorgeschreven krijgen. Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de protrombinetijd of de internationale 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 met clavulaanzuur een afname van de pre-dosisconcentratie van de actieve metaboliet mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% gemeld. De verandering van pre-dosisconcentratie is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA- blootstelling.

Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantatiedysfunctie een wijziging in de dosering van mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Niettemin dient nauwlettende klinische controle plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticum behandeling.

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 premature, voortijdige 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. Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 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 dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid 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 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 postmarketingactiviteiten met Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis, zijn hieronder vermeld ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

Om de bijwerkingen te classificeren, is gebruik gemaakt van onderstaande terminologie.

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).

MedDRA systeem orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Candidiase 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	Angio-neurotisch 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	Zeer vaak	Diarree
	Vaak	Misselijkheid ²
	Vaak	Braken
	Soms	Indigestie
	Niet bekend	Antibiotica -geassocieerde colitis ³
	Niet bekend	Zwarte, harige tong
	Niet bekend	Geneesmiddel-geïnduceerde enterocolitissyndroom

	Niet bekend	Acuut pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Stijgingen van ASAT en/of ALAT 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)
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Lineaire IgA ziekte
	Niet bekend	Symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem (SDRIFE) (baboon-syndroom)
	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 bètalactamklasse werden behandeld, maar de significantie van deze bevindingen is onbekend. ⁵ Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij andere penicillines en bij 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		

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: 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 peptidoglycaansynthese 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 op zichzelf 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 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 bètalactamasen 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.

Algemeen gevoelige stammen
<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 staphylococci <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.
Stammen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<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>
Inherent resistente organismen
<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>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

- ^s Een natuurlijke tussenvorm van gevoeligheid bij het afwezig zijn van een verworven resistentiemechanisme.
- [£] Alle methicilline-resistente staphylococci zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur
- ¹ *Streptococcus pneumoniae* die geheel ongevoelig is voor 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 500 mg/125 mg, filmomhulde tabletten:

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 bestanddelen toegediend	Dosis	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24u)	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(uur)	(μ g.u/ml)	(uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Clavulaanzuur					
AMX/CA 500/125 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 875 mg/125 mg, filmomhulde tabletten:

De farmacokinetische resultaten uit een onderzoek waarin amoxicilline/clavulaanzuur (875 mg/125 mg-tabletten tweemaal daags) nuchter werd toegediend aan groepen gezonde vrijwilligers, staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters					
Werkzame bestanddelen toegediend	Dosis	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24u)	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(uur)	(μ g.u/ml)	(uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 875/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Clavulaanzuur					
AMX/CA 875/125 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)

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 500 mg/125 mg, filmomhulde tabletten & Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 875 mg/125 mg, filmomhulde tabletten:

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 uitgeademde 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 l/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 uren na toediening van een enkelvoudige dosering 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.

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 of met de componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Croscarmellose-natrium (E468)
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal watervrij silica (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmlaag:

Hypromellose (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Polydextrose (E1200)
Copovidon (E1208)
Triglyceriden, middellange keten (E570)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 500 mg/125 mg filmomhulde tabletten: 30 maanden
Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 875 mg/125 mg filmomhulde tabletten: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blisterverpakkingen met gelamineerd droogmiddel: 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 24, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 90, 100 en 500 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Devatis GmbH
Spitalstr. 22
79539 Lörrach
Duitsland

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 500 mg/125 mg filmomhulde tabletten: RVG 120970
Amoxicilline/Clavulaanzuur Devatis 875 mg/125 mg filmomhulde tabletten: RVG 120971

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 april 2018
Datum van de laatste verlenging: 16 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.1: 3 mei 2025