# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxiclavan 875 mg/125 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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.

Wit tot gebroken wit langwerpige tablet van 22 mm x 10 mm met breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Amoxiclavan 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)
- Community-acquired pneumonie
- Cystitis
- Pyelonefritis
- Infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, dierenbeten, en 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 op basis van hoeveelheid amoxicilline/clavulaanzuur, met uitzondering van de doseringen die worden weergegeven op basis van een individuele component.

Bij de keuze van de dosering van Amoxiclavan 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 Amoxiclavan (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilline en/of verschillende verhoudingen van amoxicilline/clavulaanzuur) moeten indien nodig worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij volwassenen en kinderen ≥ 40 kg geeft deze Amoxiclavan 875 mg/125 mg formulering, wanneer het wordt toegediend zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 1750 mg amoxicilline en 250 mg clavulaanzuur met tweemaal daagse dosering en 2625 mg amoxicilline en 375 mg clavulaanzuur met driemaal daagse dosering.
Bij kinderen < 40 kg geeft deze Amoxiclavan-formulering, wanneer het wordt 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 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 “verlengde behandelduur”).

**Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg**
Aanbevolen doseringen:
- Standaarddosering (voor alle indicaties): tweemaal daags een tablet Amoxiclavan 875 mg/ 125 mg;
- Hogere dosering (vooral voor infecties zoals otitis media, sinusitis, infecties van de onderste luchtwegen en infecties van de urinewegen): driemaal daags een tablet Amoxiclavan 875 mg/125 mg.

**Kinderen < 40 kg**
Kinderen kunnen worden behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur tabletten, suspensies of pediatrische sachets.

Aanbevolen doseringen:
- 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 afzonderlijke deeldoseringen kan worden overwogen voor sommige infecties, zoals otitis media, sinusitis en infecties van de onderste luchtwegen.

Omdat de tabletten niet gedeeld kunnen worden, mogen kinderen die minder wegen dan 25 kg niet behandeld worden met Amoxiclavan tabletten.

Onderstaande tabel toont de ontvangen dosis (mg/kg lichaamsgewicht) die kinderen met een gewicht tussen 25 en 40 kg kregen bij het toedienen van één 875 mg/125 mg tablet.

| **Lichaamsgewicht [kg]** | **40** | **35** | **30** | **25** | **Aanbevolen enkele dosis [mg/kg lichaamsgewicht] (zie hierboven)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Amoxicilline [mg/kg lichaamsgewicht] per enkele dosis (1 filmomhulde tablet) | 21,9 | 25,0 | 29,2 | 35,0 | 12,5-22,5 (tot 35) |
| Clavulaanzuur [mg/kg lichaamsgewicht] per enkele 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 worden bij voorkeur behandeld met amoxicillline/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 groter dan 30 ml/min.

Bij patiënten met een creatinineklaring minder dan 30 ml/min wordt het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur formuleringen met een amoxicilline-clavulaanzuurratio van 7:1 afgeraden, aangezien er geen doseringsaanpassingen mogelijk zijn.

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

Wijze van toediening

Amoxiclavan tabletten zijn voor oraal gebruik.

Amoxiclavan moet bij een maaltijd worden toegediend om een mogelijke gastro-intestinale intolerantie te minimaliseren.

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

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, 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 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 werden behandeld met penicillines. 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 voldoet, dient de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur onmiddellijk te worden gestaakt en worden vervangen door een geschikte andere behandeling.

Hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH) is gemeld bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur kregen (zie rubriek 4.8). HLH is een levensbedreigend syndroom dat gekenmerkt wordt door koorts, huiduitslag,

neurologische symptomen, hepato- enof splenomegalie, lymfadenopathie, cytopenieën, hoog serumferritinegehalte en hypertriglyceridemie.

Patiënten moeten worden gemonitord op klinische tekenen en symptomen van HLH. Bij vermoeden van HLH moet de toediening van amoxicilline/clavulaanzuur worden onderbroken voor diagnostisch onderzoek en moet de behandeling van HLH worden gestart. Indien HLH wordt vastgesteld, moet de toediening van amoxicilline/clavulaanzuur worden gestopt.

In het geval dat is aangetoond 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.

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 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.

Deze formulering van amoxicilline/clavulaanzuur is niet geschikt wanneer er een verhoogd risico bestaat dat de vermoedelijke pathogenen een verlaagde gevoeligheid of resistentie tegen bèta-lactamantibiotica hebben, die niet worden beïnvloed door bèta-lactamasen, die gevoelig zijn voor inhibitie door clavulaanzuur (zoals 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 rash 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 onmiddellijk 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, inclusief 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 gecontraïndiceerd.

Een regelmatige controle van orgaansysteemfuncties, waaronder nier-, lever- en hematopoietische 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 zeer 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 doorgankelijkheid (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 Amoxiclavan 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 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.

**Amoxiclavan bevat natrium**
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 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 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 probenicide wordt afgeraden. Probenecide vermindert de tubulaire uitscheiding van amoxicilline door de nieren. Gelijktijdig gebruik met probenicide 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 dalspiegel van de actieve metaboliet mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% gemeld. De verandering van de dalspiegel 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 de combinatie en vlak 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 enkelvoudige 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. Amoxiclavan 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 amoxicilline/ clavulaanzuur, zijn hieronder vermeld en ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥1/100 tot <1/10)
Soms (≥1/1.000 tot <1/100)
Zelden (≥ 10.000 tot <1/1.000)

Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| | |
|---|---|
| **Infecties en parasitaire aandoeningen** | |
| Candidiasis van huid en slijmvliezen | Vaak |
| Overgroei van niet-gevoelige organismen | Niet bekend |
| **Bloed- en lymfestelselaandoeningen** | |
| Reversibele leukopenie (inclusief neutropenie) | Zelden |
| Trombocytopenie | Zelden |
| Reversibele agranulocytose | Niet bekend |
| Hemolytische anemie | Niet bekend |
| Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd[1] | Niet bekend |
| **Immuunsysteemaandoeningen[8]** | |
| Hemofagocytaire lymfohistiocytose[1] | Niet bekend |
| Angioneurotisch oedeem | Niet bekend |
| Anafylaxie | Niet bekend |
| Serumziekte-achtig syndroom | Niet bekend |
| Vasculitis ten gevolge van overgevoeligheid | Niet bekend |
| **Zenuwstelselaandoeningen** | |
| Duizeligheid | Soms |
| Hoofdpijn | Soms |
| Reversibele hyperactiviteit | Niet bekend |
| Convulsies[1] | Niet bekend |
| Aseptische meningitis | Niet bekend |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** | |
| Diarree | Zeer vaak |
| Misselijkheid[2] | Vaak |
| Braken | Vaak |
| Indigestie | Soms |
| Antibiotica-geassocieerde colitis[3] | Niet bekend |
| Zwarte, harige tong | Niet bekend |
| Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom | Niet bekend |
| Pancreatitis acuut | Niet bekend |
| **Lever- en galaandoeningen** | |
| Stijgingen van ASAT en/of ALAT-waarden[4] | Soms |
| Hepatitis[5] | Niet bekend |
| Cholestatische geelzucht[5] | Niet bekend |
| **Huid- en onderhuidaandoeningen[6]** | |
| 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)[1] | Niet bekend |
| Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) | Niet bekend |
| Symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem (SDRIFE) (baboon-syndroom) | Niet bekend |
| Lineaire IgA ziekte | Niet bekend |
| **Nier- en urinewegaandoeningen** | |

| | |
|---|---|
| Interstitiële nefritis | Niet bekend |
| Kristalurie[7] (waaronder acuut nierletsel)[7] | Niet bekend |
| **Hartaandoeningen** | |
| Kounis-syndroom (zie rubriek 4.4) | Niet bekend |

[1]Zie rubriek 4.4.
[2]Misselijkheid komt vaker voor bij hogere, orale doseringen. Indien er duidelijk maagdarmstelsel-aandoeningen optreden, kunnen deze worden verminderd door amoxicilline/clavulaanzuur aan het begin van een maaltijd in te nemen.
[3]Inclusief pseudomembraneuze colitis and 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 worden 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.

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

Maagdarmstelselsymptomen 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 convulsie 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

Maagdarmstelselsymptomen 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 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) 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 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 inactiveert sommige bèta-lactamasen, 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 (MRC) [T(tijd)>MRC] 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 bacteriële bèta-lactamasen die zelf niet geremd worden door clavulaanzuur, waaronder klasse B, C en D.
- verandering van PBE's (Penicilline Bindende Eiwitten), waardoor de affiniteit 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 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-mic-breakpoints_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 |
|---|
| Aerobe Gram-positieve micro-organismen<br>*Enterococcus faecalis*<br>*Gardnerella vaginalis*<br>*Staphylococcus aureus* (meticilline-gevoelig)[£]<br>*Coagulase-negatieve staphylococci* (meticilline-gevoelig)<br>*Streptococcus agalactiae*<br>*Streptococcus pneumoniae*[1]<br>*Streptococcus pyogenes* en andere beta-hemolytische *streptococci*<br>*Streptococcus viridans* groep<br><br>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen<br>*Capnocytophaga* spp.<br>*Eikenella corrodens* |

| |
|---|
| *Haemophilus influenzae*[2]<br>*Moraxella catarrhalis*<br>*Pasteurella multocida*<br><br>Anaerobe micro-organismen<br>*Bacteroides fragilis*<br>*Fusobacterium nucleatum*<br>*Prevotella* spp |
| Stammen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn |
| Aerobe Gram-positieve micro-organismen<br>*Enterococcus faecium*[$]<br><br>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen<br>*Escherichia coli*<br>*Klebsiella oxytoca*<br>*Klebsiella pneumoniae*<br>*Proteus mirabilis*<br>*Proteus vulgaris* |
| Inherent resistente organismen |
| Aerobe Gram-negatieve micro-organismen<br>*Acinetobacter* sp.<br>*Citrobacter freundii*<br>*Enterobacter* sp.<br>*Legionella pneumophilia*<br>*Morganella morganii*<br>*Providencia* spp.<br>*Pseudomonas* sp.<br>*Serratia* sp.<br>*Stenotrophomonas maltophilia*<br><br>Andere micro-organismen<br>*Chlamydophila pneumoniae*<br>*Chlamydophila psittaci*<br>*Coxiella burnetti*<br>*Mycoplasma pneumonia* |
| [$]Een natuurlijke tussenvorm van gevoeligheid bij het afwezig zijn van een verworven resistentiemechanisme.<br>[£]Alle meticilline-resistente staphylococcen zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur.<br>[1]*Streptococcus pneumoniae* die resistent is tegen penicilline mag niet worden behandeld met deze formulering van amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubrieken 4.2 en 4.4).<br>[2]Stammen met een verminderde gevoeligheid zijn gerapporteerd in enkele EU-lidstaten met een frequentie hoger dan 10%. |

## 5.2 Pharmacokinetische 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.

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 (± SD) farmacokinetische parameters | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Werkzame stoffen toegediend | Dosis (mg) | $C_{max}$ (µg/ml) | $T_{max}$* (uur) | AUC $_{(0-24u)}$ ((µg.uur/ml) | $T_{1/2}$ (uur) |
| Amoxicilline | | | | | |
| AMX/CA 875 mg/125 mg | 875 | 11,64 ± 2,78 | 1,50 (1,0-2,5) | 53,52 ± 12,31 | 1,19 ± 0,21 |
| Clavulaanzuur | | | | | |
| AMX/CA 875 mg/125 mg | 125 | 2,18 ± 0,99 | 1,25 (1,0-2,0) | 10,16 ± 3.04 | 0,96 ± 0,12 |
| AMX – amoxicilline, CA – clavulaanzuur<br>*Mediaan (range) | | | | | |

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 en het spierweefsel, synoviaal -en peritoneaalvocht, 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 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 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 van conventioneel 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 individuele componenten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tablet kern:*
Microkristallijne cellulose (E460)
Crospovidon type A (E1202)
Croscarmellose natrium (E468)
Siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

*Filmomhulling:*
Basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Macrogol 6000

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen:
4/5/6/10/12/14/15/16/18/20/21/24/30/36/42/48/54/60/66/72/78/84/90/96/100/500 filmomhulde tabletten.

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

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Van Pharma B.V.
Groeneweg 2D
2718 AA Zoetermeer
Nederland

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

RVG 121668

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 2017
Datum van laatste verlenging: 5 december 2022

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8.: 10 november 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, www.cbg-meb.nl