

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS 2000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 2000 mg amoxicilline (als amoxicillinenatrium) en 200 mg clavulaanzuur (als kaliumclavulanaat)

Elke flacon bevat 5,5 mmol (125,9 mg) natrium

Elke flacon bevat 1 mmol (39,3 mg) kalium

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit poeder

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- ernstige infecties van oor, neus en keel (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en sinusitis, indien vergezeld van ernstige systemische tekenen en symptomen)
- acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd)
- buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking
- blaasontsteking
- pyelonefritis
- infecties van huid en weke delen, met name cellulitis, dierenbeten, ernstig tandabces met zich uitbreidende cellulitis
- bot- en gewrichtsontstekingen, in het bijzonder osteomyelitis
- intra-abdominale infecties
- genitale infecties bij de vrouw

Profylaxe tegen infecties in verband met grote chirurgische ingrepen bij volwassenen, zoals die op:

- het maagdarmkanaal
- de bekkenholte
- het hoofd en de nek
- chirurgie van de galwegen

Men dient rekening te houden met de officiële plaatselijke richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De doses worden steeds uitgedrukt in het gehalte amoxicilline/clavulaanzuur, soms in dat van een afzonderlijk bestanddeel.

Bij de dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS die wordt gekozen om een individuele infectie te behandelen, moet rekening worden gehouden met:

- de verwachte ziekteverwekkers en hun waarschijnlijke gevoeligheid voor antibacteriële stoffen (zie rubriek 4.4)
- de ernst en de plaats van de infectie
- de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt, zoals hieronder aangegeven

Het gebruik van alternatieve aanbiedingsvormen van Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS (bv. die met hogere doses amoxicilline en/of andere verhoudingen amoxicilline/clavulaanzuur) moet zo nodig worden overwogen (zie de rubrieken 4.4 en 5.1).

Dit poeder voor oplossing voor infusie levert een totale dagelijkse dosis van 6000 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur, wanneer toegediend zoals hieronder aanbevolen. Als men van mening is dat een hogere dagelijkse dosis amoxicilline nodig is, dan wordt een alternatieve intraveneuze formulering van amoxicilline/alavulaanzuur geadviseerd. Dit om toediening van onnodig hoge dagelijkse doses clavulaanzuur te voorkomen.

De duur van de therapie moet worden bepaald door de reactie van de patiënt. Sommige infecties (bv. osteomyelitis) vereisen een langere behandeling. De behandeling mag niet langer dan 14 dagen worden verlengd zonder herziening (zie rubriek 4.4 voor verlengde therapie).

Er moet rekening worden gehouden met de plaatselijke richtlijnen inzake de juiste doseringsfrequentie voor amoxicilline/clavulaanzuur.

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Voor de behandeling van infecties zoals aangegeven in rubriek 4.1:

- amoxicilline/clavulaanzuur 1000 mg/100 mg om de 8 tot 12 uur
- amoxicilline/clavulaanzuur 2000 mg/ 200 mg om de 12 uur

Bij zeer ernstige infecties kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 2000 mg/200 mg om de 8 uur.

<p>Voor chirurgische profylaxe</p>	<p>Voor procedures die korter dan 1 uur duren, is de aanbevolen dosis amoxicilline/clavulaanzuur 1000 mg/100 mg tot 2000 mg/200 mg, toegediend bij de inductie van de anesthesie.</p> <p>Voor procedures die langer dan 1 uur duren, is de aanbevolen dosis amoxicilline/clavulaanzuur 1000 mg/100 mg tot 2000 mg/200 mg, toegediend bij de inductie van de anesthesie, met maximaal 3 doses van 1000/100 mg in 24 uur.</p> <p>Duidelijke klinische tekenen van infectie bij de operatie vereisen een normale intraveneuze of orale therapie na de operatie.</p>
------------------------------------	--

Kinderen < 40 kg

Aanbevolen doses:

- Kinderen van 3 maanden en ouder: 50 mg/5 mg per kg om de 8 uur
- Kinderen jonger dan 3 maanden of met een gewicht van minder dan 4 kg: 50 mg/5 mg per kg om de 12 uur

Ouderen

Aanpassing van de dosis wordt niet nodig geacht.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassingen zijn gebaseerd op de maximaal aanbevolen dosis amoxicilline.

Bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) groter dan 30 ml/min is geen dosisaanpassing nodig.

Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS 2000 mg/200 mg mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) van minder dan 30 ml/min voor chirurgische profylaxe bij gebruik in één infuus.

Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS is voor intraveneus gebruik.

Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS 2000 mg/200 mg moet worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 tot 40 minuten. Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS 2000 mg/200 mg is niet geschikt voor intramusculaire toediening.

Kinderen jonger dan 3 maanden mogen Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS alleen via een infuus toegediend krijgen.

De behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS kan worden ingeleid met een intraveneus preparaat en worden voltooid met een voor de individuele patiënt geschikte orale toediening.

Raadpleeg rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel vóór toediening.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor penicillines
- Voorgeschiedenis van een ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreactie (bv. anafylaxie) op een ander bètalactammiddel (bv. een cefalosporine, carbapenem of monobactam)
- Voorgeschiedenis van geelzucht/leverinsufficiëntie als gevolg van amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubriek 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat een behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur wordt gestart, moet zorgvuldig worden geïnformeerd naar eerdere overgevoeligheidsreacties voor penicillines, cefalosporines of andere bètalactammiddelen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactoïde en ernstige cutane bijwerkingen) 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 voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor penicilline en bij atopische personen. Als zich een allergische reactie voordoet, moet de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur worden gestaakt en moet een geschikte alternatieve therapie worden ingesteld.

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

Indien wordt aangetoond dat een infectie te wijten is aan amoxicillinegevoelige micro-organismen, moet worden overwogen amoxicilline/clavulaanzuur te vervangen door amoxicilline, overeenkomstig de officiële richtlijnen.

Dit gebruik van Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS is mogelijk niet geschikt wanneer er een groot risico bestaat dat de vermoedelijke ziekteverwekkers resistent zijn tegen bètalactammiddelen, die niet wordt gemedieerd door bètalactamasen die gevoelig zijn voor remming door clavulaanzuur. Aangezien er geen specifieke gegevens voor $T > MIC$ beschikbaar zijn en de gegevens voor vergelijkbare orale toedieningen betrekking hebben op grensgevallen, is deze toediening (zonder aanvullende amoxicilline) mogelijk niet geschikt voor de behandeling van penicillineresistente *S. pneumoniae*. Voor de bestrijding van dit pathogeen is een dosis van ten minste 2000 mg/200 mg om de 12 uur vereist.

Convulsies kunnen optreden bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten die hoge doses krijgen toegediend (zie rubriek 4.8).

Amoxicilline/clavulaanzuur moet worden vermeden als infectieuze mononucleose wordt vermoed, omdat het optreden van een morbilliforme huiduitslag in verband is gebracht met deze aandoening na het gebruik van amoxicilline.

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

Langdurige toediening kan in sommige gevallen leiden tot overgroei met niet-gevoelige bacteriën.

Het optreden bij het begin van de behandeling van een koortsig gegeneraliseerd erytheem, gepaard gaande met pustels, kan een symptoom zijn van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) (zie rubriek 4.8). Deze reactie vereist het staken van amoxicilline/clavulaanzuur en is een contra-indicatie voor het verder toedienen van amoxicilline.

Amoxicilline/clavulaanzuur moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die tekenen van leverinsufficiëntie vertonen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

Leveraandoeningen zijn voornamelijk gemeld bij mannen en oudere patiënten en kunnen in verband worden gebracht met langdurige behandeling. Deze voorvallen zijn zeer zelden bij kinderen gemeld. Bij alle populaties treden de tekenen en symptomen gewoonlijk tijdens of kort na de behandeling op, maar in sommige gevallen worden ze pas enkele weken na het staken van de behandeling zichtbaar. Deze zijn meestal omkeerbaar. Leveraandoeningen kunnen ernstig zijn en in uiterst zeldzame gevallen zijn sterfgevallen gemeld. Deze zijn bijna altijd voorgekomen bij patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze invloed op de lever kunnen hebben (zie rubriek 4.8).

Antibiotica-geassocieerde colitis is gemeld bij vrijwel alle antibacteriële middelen, waaronder amoxicilline, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk deze diagnose te stellen bij patiënten die tijdens of na de toediening van antibiotica last van diarree hebben. Indien zich een met antibiotica geassocieerde colitis voordoet, moet het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur onmiddellijk worden gestaakt, moet een arts worden geraadpleegd en moet een passende therapie worden ingesteld. Anti-peristaltische geneesmiddelen zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Periodieke beoordeling van de functies van de orgaansystemen, met inbegrip van de nier-, lever- en hematopoëtische functie, is raadzaam tijdens langdurige therapie.

Verlenging van de protrombinetijd is zelden gemeld bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur

kregen. Wanneer gelijktijdig anticoagulantia worden voorgeschreven, moet een passende controle worden uitgevoerd. Aanpassing van de dosis orale anticoagulantia kan nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis worden aangepast aan de ernst van de stoornis (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een verminderde urineproductie is zeer zelden kristalurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, voornamelijk bij parenterale therapie. Tijdens de toediening van hoge doses amoxicilline is het raadzaam de vochtinname en urineproductie op peil te houden, om de kans op amoxicilline-kristalurie te verminderen. Bij patiënten met blaaskatheters moet de doorgankelijkheid regelmatig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Tijdens de behandeling met amoxicilline moeten enzymatische glucoseoxidasemethoden worden gebruikt bij het testen op de aanwezigheid van glucose in de urine, omdat bij niet-enzymatische methoden vals-positieve resultaten kunnen optreden.

De aanwezigheid van clavulaanzuur in Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS kan een niet-specifieke binding van IgG en albumine door rode celmembranen veroorzaken, wat leidt tot een vals-positieve Coombs-test.

Er zijn meldingen van positieve testresultaten met de Platelia *Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur toegediend kregen en die later vrij bleken te zijn van *Aspergillus*-infectie. Er zijn kruisreacties gemeld met niet-*Aspergillus* -polysachariden en polyfuranosen met de Platelia *Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories. Daarom moeten positieve testresultaten bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur krijgen met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en door andere diagnostische methoden worden bevestigd.

Dit geneesmiddel bevat 125,9 mg natrium per flacon, wat overeenkomt met 6,29% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 39,3 mg (1 mmol) kalium per flacon. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten met een verminderde nierfunctie en door patiënten die een gecontroleerd kaliumdieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia en penicilline-antibiotica zijn in de praktijk op grote schaal gebruikt zonder meldingen van interactie. In de literatuur zijn echter gevallen bekend van een verhoogde internationale genormaliseerde ratio bij patiënten die acenocoumarol of warfarine gebruiken en een kuur amoxicilline krijgen voorgeschreven. Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de protrombinetijd of de internationale genormaliseerde ratio zorgvuldig te worden gecontroleerd bij toevoeging of intrekking van amoxicilline. Bovendien kan het nodig zijn de dosering van orale anticoagulantia aan te passen (zie de rubrieken 4.4 en 4.8).

Methotrexaat

Penicillines kunnen de uitscheiding van methotrexaat verminderen, waardoor de toxiciteit kan toenemen.

Probenecide

Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide vermindert de renale tubulaire secretie van amoxicilline. Gelijktijdig gebruik van probenecide kan leiden tot verhoogde en verlengde bloedspiegels van amoxicilline, maar niet van clavulaanzuur.

Mycofenolaatmofetil

Bij patiënten die mycofenolaatmofetil toegediend kregen, is een verlaging van de concentratie van de werkzame metaboliet mycofenolzuur (MPA) vóór de toediening met ongeveer 50% gerapporteerd na het starten orale amoxicilline plus clavulaanzuur. De verandering in het niveau vóór toediening is mogelijk niet representatief voor de veranderingen in de totale blootstelling aan MPA. Daarom is een wijziging van de dosis mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet nodig als er geen klinische aanwijzingen voor disfunctie van het transplantaat zijn. Tijdens het gebruik van de combinatie en kort na de behandeling met antibiotica moet echter nauwgezet klinisch toezicht worden gehouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Beperkte gegevens over het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur tijdens de zwangerschap bij de mens wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. In een enkele studie bij vrouwen met een premature ruptuur van de vruchtvliezen werd gemeld dat profylactische behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico van necrotiserende enterocolitis bij neonaten. Het gebruik moet worden vermeden tijdens de zwangerschap, tenzij de arts het noodzakelijk acht.

Borstvoeding

Beide stoffen worden in de moedermelk uitgescheiden (er is niets bekend over de effecten van clavulaanzuur op de zuigeling die borstvoeding krijgt). Bijgevolg zijn diarree en schimmelinfecties van de slijmvliezen mogelijk bij de zuigeling die borstvoeding krijgt. Er moet dan misschien worden gestopt met borstvoeding. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisatie. Amoxicilline/clavulaanzuur mag alleen worden gebruikt tijdens de borstvoeding na een baten/risicobeoordeling door de behandelend arts.

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

Er zijn geen studies verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (bijv. allergische reacties, duizeligheid, convulsies), die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en braken.

De bijwerkingen afkomstig uit klinische studies en post-marketing surveillance met Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS, gerangschikt op MedDRA-systeemorgaanklasse, staan hieronder vermeld.

De frequentie van het optreden van bijwerkingen wordt als volgt geclassificeerd:

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 Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Mucocutane candidose
	Niet bekend	Overgroei van niet-vatbare micro-organismen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Omkeerbare leukopenie (inclusief neutropenie) Trombocytopenie
	Niet bekend	Omkeerbare agranulocytose Hemolytische anemie Verlenging van de bloedingstijd en de protrombinetijd ¹
Immuunsysteemaandoeningen¹⁰	Niet bekend	Angioneurotisch oedeem Anafylaxie Serumziekte-achtig syndroom Overgevoeligheidsvasculitis
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid Hoofdpijn
	Niet bekend	Convulsies ² Aseptische meningitis
Bloedvataandoeningen	Zelden	Tromboflebitis ³
Hartaandoeningen	Niet bekend	Kounis- syndroom (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree
	Soms	Misselijkheid Braken Indigestie
	Niet bekend	Met antibiotica geassocieerde colitis ⁴ Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom Pancreatitis acuut
Lever- en galaandoeningen	Soms	Stijging van ASAT en/of ALAT ⁵
	Niet bekend	Hepatitis ⁶ Cholestatische geelzucht ⁶
Huid- en onderhuidaandoeningen⁷	Soms	Huiduitslag Pruritus Urticaria
	Zelden	Erythema multiforme
	Niet bekend	Syndroom van Stevens-Johnson Toxische epidermale necrolyse Bulleuze exfoliatieve dermatitis Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) ⁹

		Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Lineaire IgA ziekte
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Interstitiële nefritis Kristalurie ⁸ (waaronder acuut nierletsel)
¹ Zie rubriek 4.4 ² Zie rubriek 4.4 ³ Op de plaats van injectie ⁴ Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorrhagische colitis (zie rubriek 4.4) ⁵ Een matige stijging van ASAT en/of ALAT is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met antibiotica van de bètalactamklasse, maar de betekenis van deze bevindingen is onbekend. ⁶ Deze voorvallen zijn waargenomen bij andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4). ⁷ Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.4). ⁸ Zie rubriek 4.9 ⁹ Zie rubriek 4.4 ¹⁰ Zie rubrieken 4.3 en 4.4		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen van overdosering

Gastro-intestinale symptomen en verstoring van de vloeistof- en elektrolytenbalans kunnen zich manifesteren. Amoxicillinekristalurie, in sommige gevallen leidend tot nierfalen, is waargenomen (zie rubriek 4.4).

Convulsies kunnen optreden bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten die hoge doses krijgen.

Er is gemeld dat amoxicilline neerslaat in blaaskatheters, voornamelijk na intraveneuze toediening van grote doses. De doorgankelijkheid moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Behandeling van intoxicatie

Gastro-intestinale symptomen kunnen symptomatisch worden behandeld, met aandacht voor de water/elektrolytenbalans.

Amoxicilline/clavulaanzuur kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Combinaties van penicillines, met inbegrip van bètalactamaseremmers

ATC code: J01CR02.

Werkingsmechanisme

Amoxicilline is een halfsynthetisch penicilline (bètalactamantibioticum) dat een of meer enzymen (vaak penicilline-bindende proteïnen of PBP's genoemd) remt in de biosynthese van bacterieel peptidoglycaan, een integraal structureel component van de bacteriële celwand. Remming van peptidoglycaansynthese verslapt de celwand en leidt normaliter uiteindelijk tot lyse en celdood.

Amoxicilline is gevoelig aan afbraak door bètalactamasen die door resistente bacteriën worden geproduceerd. Amoxicilline alleen is daarom niet werkzaam tegen organismen die deze enzymen produceren.

Clavulaanzuur is een bètalactam dat structureel verwant is aan penicillines. Het inactiverend sommige bètalactamase-enzymen en voorkomt zo de inactivering van amoxicilline. Clavulaanzuur alleen heeft geen klinisch bruikbaar antibacterieel effect.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De tijd boven die van de minimaal remmende concentratie ($T > MIC$) wordt beschouwd als de belangrijkste bepalende factor voor de werkzaamheid van amoxicilline.

Mechanismen van resistentie

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

- inactivering door de bacteriële bètalactamasen die zelf niet door clavulaanzuur worden geremd, met inbegrip van de klassen B, C en D
- wijziging van PBP's, waardoor de affiniteit van de antibacteriële stof voor het doel vermindert.

Ondoorlatendheid van bacteriën of effluxpompmechanismen kunnen bacteriële resistentie veroorzaken of daartoe bijdragen, vooral bij gramnegatieve bacteriën.

Breekpunten

De MIC-breekpunten voor amoxicilline/clavulaanzuur zijn die van het Europees Comité voor antimicrobiële gevoeligheidstests (EUCAST)

Organisme	Gevoeligheidsbreekpunten (mg/l)	
	Gevoelig	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 2^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Opmerking ^{2,3,4}	Opmerking ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁵	$\leq 4^{1,6}$	$> 8^{1,6}$
Streptokokkengroepen A, B, C, G ⁷	Opmerking ⁸	Opmerking ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	Opmerking ⁹⁻¹⁰	Opmerking ⁹⁻¹⁰
Viridans-groep streptokokken ⁷	Opmerking ¹¹⁻¹²	Opmerking ¹¹⁻¹²
Enterobacterales ¹³ (alleen ongecompliceerde urine­weginfectie)	$\leq 8^1$ (≤ 32) ¹	$> 8^1$ (> 32) ¹
Gramnegatieve anaeroben	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Grampositieve anaeroben	$\leq 4^1$	$> 8^1$
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0,001^1$	$> 8^1$
<i>Kingella kingae</i>	Opmerking ¹⁴	Opmerking ¹⁴

Niet-soortgerelateerde breekpunten	$\leq 2^1$	$> 8^1$
<p>¹ Voor de gevoeligheidstest wordt de concentratie van clavulaanzuur vastgesteld op 2 mg/l.</p> <p>² De meeste <i>S. aureus</i> zijn penicillinase-producenten en sommige zijn resistent tegen meticilline. Beide mechanismen maken hen resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Isolaten die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine kunnen gevoelig worden verklaard voor alle penicillines. Isolaten die resistent zijn tegen benzylpenicilline maar gevoelig voor cefoxitine, zijn gevoelig voor combinaties van β-lactam- en β-lactamase-inhibitoren, de isoxazolympenicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Bij oraal toegediende middelen moet erop worden gelet dat er voldoende blootstelling is op de plaats van de infectie. Isolaten die resistent zijn tegen cefoxitine zijn resistent tegen alle penicillines.</p> <p>³De meeste coagulase-negatieve stafylokokken zijn penicillinase-producenten en sommige zijn resistent tegen meticilline. Beide mechanismen maken hen resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Met geen enkele thans beschikbare methode kan de penicillineproductie bij coagulase-negatieve stafylokokken op betrouwbare wijze worden opgespoord, maar resistentie tegen meticilline kan zoals beschreven worden opgespoord met cefoxitine.</p> <p>⁴De voor ampicilline vatbare <i>S. saprophyticus</i> is <i>mecA</i>-negatief en gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (zonder of met een bètalactamaseremmer).</p> <p>⁵Aminopenicilline-breekpunten bij enterokokken zijn gebaseerd op intraveneuze toediening. Voor orale toediening zijn de breekpunten alleen relevant voor infecties van de urinewegen</p> <p>⁶Gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met en zonder bètalactamaseremmer) betekent ook gevoeligheid voor ampicilline. Ampicillineresistentie is ongewoon in <i>E. faecalis</i> (bevestig met MIC) maar komt vaak voor in <i>E. faecium</i>.</p> <p>⁷Toevoeging van een bètalactamaseremmer heeft geen klinisch gunstig effect.</p> <p>⁸De gevoeligheid van streptokokken van de groepen A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid uit de gevoeligheid voor benzylpenicilline (andere indicaties dan bij meningitis), met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolympenicillines voor streptokokken van groep B.</p> <p>⁹De oxacilline 1 μg disk screen-test of een benzylpenicilline MIC-test moet worden gebruikt om bètalactamresistentiemechanismen uit te sluiten.</p> <p>¹⁰Gevoeligheid afgeleid van ampicilline (andere indicaties dan bij meningitis).</p> <p>¹¹Benzylpenicilline (MIC of schijfdiffusie) kan worden gebruikt om te screenen op bètalactamresistentie bij viridansgroep-streptokokken. Isolaten die als screennegatief zijn gecategoriseerd, kunnen gevoelig worden verklaard voor bètalactammiddelen waarvoor klinische breekpunten zijn vermeld (inclusief die met "Opmerking"). Isolaten die als screenpositief zijn gecategoriseerd, moeten worden getest op gevoeligheid voor de afzonderlijke stoffen.</p> <p>¹²Voor benzylpenicilline-screennegatieve isolaten (remmingszone ≥ 18 mm of MIC $\leq 0,25$ mg/l) kan de gevoeligheid worden afgeleid uit die voor benzylpenicilline of ampicilline. Voor benzylpenicilline-screenpositieve isolaten (remmingszone < 18 mm of MIC $> 0,25$ mg/l), wordt de gevoeligheid afgeleid van die voor ampicilline.</p> <p>¹³Aminopenicilline-breekpunten bij <i>Enterobacterales</i> zijn gebaseerd op intraveneuze toediening. Voor orale toediening zijn de breekpunten alleen relevant voor infecties van de urinewegen. Breekpunten voor andere infecties worden nog onderzocht.</p> <p>¹⁴De intrinsieke activiteit van clavulaanzuur in <i>K. kingae</i> is zodanig dat het organisme wordt geremd door 2 mg/l clavulaanzuur. Daarom kunnen geen breekpunten voor amoxicilline-clavulaanzuur worden gegeven.</p>		

De prevalentie van resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en in de tijd variëren. Plaatselijke informatie over resistentie is daarom wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen, wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is, dat het nut van het middel bij ten minste sommige soorten infecties twijfelachtig is.

Algemeen gevoelige soorten

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (meticilline-gevoelig) £
Coagulasenegatieve stafylokokken (meticilline-gevoelig)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes en andere bèta-hemolytische streptokokken
Streptococcus viridans-groep

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae§
Pasteurella multocida

Anaerobe micro-organismen

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococcus faecium §

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Inherent resistente organismen

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Andere micro-organismen

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Natuurlijke intermediaire gevoeligheid bij afwezigheid van een verworven resistentiemechanisme.
 £ Alle meticillineresistente stafylokokken zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur.
 § Alle stammen met resistentie tegen amoxicilline die niet door bètalactamases wordt gemedieerd, zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur.
¹ Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS is mogelijk niet geschikt voor de behandeling van *Streptococcus pneumoniae* die resistent zijn tegen penicilline (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
² In sommige landen van de EU zijn stammen met verminderde gevoeligheid gemeld met een frequentie van meer dan 10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische resultaten van onderzoeken waarin amoxicilline/clavulaanzuur in de vorm van 2000 mg/200 mg aan groepen gezonde vrijwilligers werd toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, worden hieronder gepresenteerd.

Gemiddelde (\pm SD) farmacokinetische parameters					
<i>Intraveneuze infusie gedurende 30 minuten</i>					
Dosis toegediend	Amoxicilline				
	Dosis	Gemiddelde piekserumconcentratie (μ g/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Uitscheiding via de urine (% 0 tot 6 uur)
AMX/CA 2000 mg/200 mg	2000 mg	108 \pm 21		119 \pm 10,6	74,7
Clavulaanzuur					
AMX/CA 2000 mg/200 mg	200 mg	13,9 \pm 2,8		18,2 \pm 3,0	51,4
AMX – amoxicilline, CA – clavulaanzuur					

Distributie

Ongeveer 25% van het totale plasmaclavulaanzuur en 18% van het totale plasma-amoxicilline is gebonden aan eiwitten. Het schijnbare verdelingsvolume bedraagt 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 galblaas, buikweefsel, huid, vet, spierweefsels, synoviale en peritoneale vloeistoffen, gal en pus. Amoxicilline verdeelt zich niet voldoende in het hersenvocht.

Uit dierproeven is voor geen van beide bestanddelen gebleken dat van het geneesmiddel afgeleide stoffen in aanzienlijke mate in het weefsel worden vastgehouden. Amoxicilline kan, net als de meeste penicillines, in de moedermelk worden aangetoond. Sporehoeveelheden clavulaanzuur kunnen ook in moedermelk worden aangetoond (zie rubriek 4.6).

Van zowel amoxicilline als van clavulaanzuur is aangetoond dat zij de placentabarière passeren (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Amoxicilline wordt gedeeltelijk in de urine uitgescheiden als het inactieve penicillinezuur, in hoeveelheden die overeenkomen met 10 tot 25% van de oorspronkelijke dosis. Clavulaanzuur wordt bij de mens op grote schaal gemetaboliseerd en uitgescheiden in urine en feces en als kooldioxide in de uitgeblazen lucht.

Eliminatie

De belangrijkste eliminatieroute voor amoxicilline is via de nieren. Voor clavulaanzuur verloopt eliminatie zowel via de nieren als via andere mechanismen.

Amoxicilline en clavulaanzuur hebben een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer een uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 l/u bij gezonde proefpersonen. Ongeveer 60 tot 70% van de amoxicilline en ongeveer 40 tot 65% van het clavulaanzuur worden onveranderd in de urine uitgescheiden gedurende de eerste 6 uur na toediening van een enkelvoudige intraveneuze bolusinjectie van 500/100 mg of één van 1000/200 mg. Uit verschillende studies is gebleken dat de uitscheiding via de urine 50-85% bedraagt voor amoxicilline en tussen 27-60% voor clavulaanzuur over een periode van 24 uur. In het geval van clavulaanzuur wordt de grootste hoeveelheid geneesmiddel uitgescheiden gedurende de eerste 2 uur na toediening.

Gelijktijdig gebruik van probenecide vertraagt de uitscheiding van amoxicilline, maar niet de renale uitscheiding van clavulaanzuur (zie rubriek 4.5).

Leeftijd

De eliminatiehalfwaardetijd van amoxicilline is vergelijkbaar voor kinderen van ongeveer 3 maanden tot 2 jaar en oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (met inbegrip van premature pasgeborenen) in de eerste levensweek mag het toedieningsinterval niet meer dan tweemaal daags bedragen, wegens de onrijpheid van de eliminatiewegen van de nieren. Omdat oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, is voorzichtigheid geboden bij de keuze van de dosis, en kan het nuttig zijn de nierfunctie te controleren.

Nierinsufficiëntie

De totale serumklaring van amoxicilline/clavulaanzuur neemt evenredig af met afnemende nierfunctie. De vermindering van de klaring is meer uitgesproken voor amoxicilline dan voor clavulaanzuur, omdat een groter deel van amoxicilline wordt uitgescheiden *via* de nieren. In geval van nierinsufficiëntie moet bij vaststelling van de doses overmatige accumulatie van amoxicilline worden voorkomen, terwijl de clavulaanzuurspiegel voldoende hoog moet blijven (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal gevaar voor de mens op basis van onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening van amoxicilline/clavulaanzuur bij honden toont irritatie van de maag en braken aan, alsmede verkleuring van de tong.

Carcinogeniteitsonderzoek is niet uitgevoerd met amoxicilline/clavulaanzuur of de bestanddelen daarvan.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel dient niet met andere geneesmiddelen te worden gemengd, met uitzondering van de geneesmiddelen die worden genoemd in rubriek 6.6. Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS mag niet worden gemengd met bloedproducten en andere eiwithoudende vloeistoffen zoals eiwithydrolysaten, of met intraveneuze lipidenemulsies. Indien gelijktijdig met een aminoglycoside voorgeschreven, mogen de antibiotica niet worden gemengd in de spuit, de intraveneuze vloeistofcontainer of de toedieningsset, omdat onder deze omstandigheden verlies van activiteit van het aminoglycoside kan optreden. Amoxicilline/clavulaanzuur-oplossingen mogen niet worden gemengd met infusieoplossingen die glucose, dextraan of bicarbonaat bevatten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie

Gereconstitueerde flacons (vóór verdunning voor infusie)

De gereconstitueerde oplossing (1 flacon in 20 ml water voor injectie) moet onmiddellijk verder worden verdund.

Gereconstitueerde en verdunde oplossing (voor intraveneuze infusie)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond na reconstitutie en verdere verdunning tot 100 ml, zoals weergegeven in de onderstaande tabel:

Infuusvloeistof	Uur (25 °C)
Water voor injectie	1
Natriumchloride intraveneuze infusie 0,9%	1
Ringer-oplossing	1
Hartmann's-oplossing; Ringer-lactaatoplossing	1
Kaliumchloride 0,3% - Natriumchloride 0,9% oplossing voor infusie	1

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor het openen/reconstituëren/verdunden het risico van microbiële besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen zij niet langer duren dan de hierboven vermelde tijden voor de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van helder glas (Ph.Eur. Type III), voorzien van een chloorbutylrubberen stop en een aluminium ring.

Verpakkingsgrootten: 1 of 10 flacons in een kartonnen doos.

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

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventuele ongebruikte inhoud dient te worden afgevoerd. Reconstitutie/verduunning moet onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd. De oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als die helder is en geen deeltjes bevat. Alle ongebruikte producten of afvalmateriaal moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden afgevoerd.

Bereiding van oplossingen voor intraveneuze injectie

Water voor injectie Ph. Eur. is het gebruikelijke oplosmiddel.

Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS 2000/200 mg moet worden opgelost in 20 ml vloeistof. Dit levert ongeveer 21,4 ml oplossing op voor gebruik in één dosis.

Tijdens de reconstitutie kan al dan niet tijdelijk een roze kleur ontstaan.

Gereconstitueerde oplossingen zijn gewoonlijk kleurloos of licht strogeel van kleur.

Bereiding van oplossingen voor intraveneuze infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS-flacons zijn niet geschikt voor gebruik van meerdere doses.

Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS 2000/200 mg moet worden gereconstitueerd zoals hierboven beschreven. De gereconstitueerde oplossing moet onverwijld tot ten minste 100 ml infuusvloeistof worden verdund, met behulp van een minibag of een in-line buret.

Intraveneuze infusies van Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS kunnen worden toegediend met de volgende infuusvloeistoffen.

Geschikte verdunningsmiddelen

Water voor injectie Ph.Eur.

Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie

Ringer-oplossing

Hartmann's-oplossing; Ringer-lactaatoplossing

Geschikte antibioticaconcentraties worden verkregen bij kamertemperatuur (25 °C), in het aanbevolen volume van de bovengenoemde infuusvloeistoffen, gedurende de in rubriek 6.3 vermelde tijden. Na reconstitutie, verduunning en opslag bij kamertemperatuur (25 °C), moeten de infusies worden voltooid binnen de tijd die is aangegeven in de tabel in rubriek 6.3.

De stabiliteit van amoxicilline/clavulaanzuuroplossingen voor intraveneus gebruik is concentratieafhankelijk. Indien geconcentreerdere oplossingen nodig zijn, moeten de stabiliteitsperioden dienovereenkomstig worden aangepast.

Amoxicilline/clavulaanzuur voor intraveneus gebruik is minder stabiel in infusies die glucose, dextraan of bicarbonaat bevatten. Gereconstitueerde oplossingen van amoxicilline/clavulaanzuur moeten daarom niet met dergelijke infusies worden voorgesmeerd, maar kunnen in een tijdsbestek van 3 tot 4 minuten in de infuusslang worden geïnjecteerd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini S.p.A.
Via Fossignano, 2

04011 – Aprilia (LT)
Italië
info@ibi-lorenzini.com

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur IBISQUS 2000 mg/200 mg – RVG 129671

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 2022

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1: 17 mei 2023