

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Augmentin 100 mg/12,5 mg/ml, poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat elke ml orale suspensie amoxicillinetrihydraat overeenkomend met 100 mg amoxicilline en kaliumclavulaanaat overeenkomend met 12,5 mg clavulaanzuur.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml orale suspensie bevat 3,2 mg aspartaam (E951). De smaakstof in Augmentin bevat maltodextrine (glucose) (zie rubriek 4.4).

Dit geneesmiddel bevat 1,7 mg natriumbenzoaat (E211) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Gebroken wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Augmentin is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

- acute bacteriële sinusitis (goed gediagnosticeerd)
- acute otitis media
- acute exacerbaties van chronische bronchitis (goed gediagnosticeerd)
- community-acquired pneumonie
- cystitis
- pyelonefritis
- infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, dierenbeten, een ernstig dentaal abces met een zich uitbreidende cellulitis
- infecties van botten en gewrichten, in het bijzonder osteomyelitis

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

De dosering van Augmentin, die is geselecteerd om een individuele infectie te behandelen, is afhankelijk van:

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

Het gebruik van alternatieve formuleringen van Augmentin (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilin en/of verschillende verhoudingen van amoxicilline/clavulaanzuur) moet, indien nodig, worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij kinderen < 40 kg geeft deze Augmentin-formulering, wanneer het wordt toegediend zoals hieronder geadviseerd, een maximale dagelijkse dosering van 1.600-3.000 mg amoxicilline en 200-400 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dosering nodig is, wordt een andere formulering van Augmentin geadviseerd om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De behandelduur is afhankelijk van de response van de patient. Sommige infecties (bijvoorbeeld 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 moeten met de formuleringen voor volwassenen worden behandeld.

Kinderen <40 kg

Kinderen kunnen worden behandeld met Augmentin tabletten, Augmentin suspensie (poeder voor orale suspensie in fles) of sachets die amoxicilline en clavulaanzuur bevatten.

Aanbevolen dosering:

- 40 mg/5 mg/kg/dag tot 80 mg/10 mg/kg/dag in drie afzonderlijke deeldoseringen (maar maximaal 3.000 mg/375 mg per dag) afhankelijk van de ernst van de infectie

Er zijn geen klinische gegevens voor de 8:1 formulering bij patiënten jonger dan 1 maand.

Gewicht (kg)	Dosis (ml) driemaal daags toe te dienen. Dagdosering van 40 mg/5 mg/kg.	Dosis (ml) driemaal daags toe te dienen. Dagdosering van 80 mg/10 mg/kg.	Gewicht (kg)	Dosis (ml) driemaal daags toe te dienen. Dagdosering van 40 mg/5 mg/kg.	Dosis (ml) driemaal daags toe te dienen. Dagdosering van 80 mg/10 mg/kg.
2,0	0,3	0,5	21,0	2,8	5,6
3,0	0,4	0,8	22,0	2,9	5,9
4,0	0,5	1,1	23,0	3,1	6,1
5,0	0,7	1,3	24,0	3,2	6,4
6,0	0,8	1,6	25,0	3,3	6,7
7,0	0,9	1,9	26,0	3,5	6,9
8,0	1,1	2,1	27,0	3,6	7,2
9,0	1,2	2,4	28,0	3,7	7,5
10,0	1,3	2,7	29,0	3,9	7,7
11,0	1,5	2,9	30,0	4,0	8,0
12,0	1,6	3,2	31,0	4,1	8,3

13,0	1,7	3,5	32,0	4,3	8,5
14,0	1,9	3,7	33,0	4,4	8,8
15,0	2,0	4,0	34,0	4,5	9,1
16,0	2,1	4,3	35,0	4,7	9,3
17,0	2,3	4,5	36,0	4,8	9,6
18,0	2,4	4,8	37,0	4,9	9,9
19,0	2,5	5,1	38,0	5,1	NA
20,0	2,7	5,3	39,0	5,2	NA

NA – Niet aanbevolen. Kinderen die meer dan 37,5 kg wegen, mogen niet met de hogere dosering worden behandeld om te voorkomen dat de aanbevolen maximale dagelijkse limiet van 80 mg/kg/dag wordt overschreden.

Als alternatief kan de dosis (ml) die de patient driemaal daags moet worden toegediend, worden berekend door de volgende onderstaande formule te gebruiken:

$$Dosis (ml) \text{ driemaal daags toe te dienen} = \frac{Aanbevolen \text{ amoxicilline}^* \text{ dosis (mg/kg/dag)} \times \text{gewicht (kg)}}{Gereconstitueerde \text{ amoxicilline}^* \text{ in suspensie (mg/ml)} \times 3 \text{ (dagelijkse doses)}}$$

* Voor deze berekening is alleen de amoxicilline component van belang.

Bijvoorbeeld: een kind met een gewicht van 6 kg wordt behandeld met 80 mg/10 mg/kg/dag:

$$Dosis (ml) \text{ driemaal daags toe te dienen} = \frac{80 \text{ (mg/kg/dag)} \times 6 \text{ (kg)}}{100 \text{ (mg/ml)} \times 3 \text{ (dagelijkse doses)}}$$

$$Dosis (ml) \text{ driemaal daags toe te dienen} = \frac{480 \text{ (mg)}^+}{300 \text{ (mg/ml)}}$$

$$Dosis (ml) \text{ driemaal daags toe te dienen} = 1.6 \text{ ml}$$

+ Mag de 3000 mg amoxicilline niet overschrijden.

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 van minder dan 30 ml/min wordt het gebruik van Augmentin-formuleringen met een amoxicilline-clavulaanzuurverhouding van 8:1 afgeraden, aangezien er geen aanbevelingen voor doseringsaanpassingen beschikbaar zijn.

Verminderde leverfunctie

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

Wijze van toediening

Augmentin is voor oraal gebruik.

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

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

Schud om het poeder los te maken, voeg water toe zoals voorgeschreven, sluit de fles, keer de fles om en schud deze.

Schud de fles voor elke dosering (zie rubriek 6.6).

Voor instructies voor het reconstitueren van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Een voorgeschiedenis van een acute overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld anafylactische shock) op andere bètalactamantibiotica (zoals cefalosporinen, carbapenem of monobactam).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reacties en ernstige bijwerkingen van de huid) zijn gemeld bij patiënten die met penicilline werden behandeld. 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.

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 Augmentin is niet geschikt wanneer er een hoog risico bestaat dat de vermoedelijke pathogenen een verlaagde gevoeligheid of resistentie tegen bètalactamantibiotica hebben, die niet worden beïnvloed door bètalactamasen, die gevoelig zijn voor inhibitie door clavulaanzuur. Deze formulering is niet geschikt voor de behandeling van penicilline-resistente *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 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 Augmentin worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor toekomstige behandeling met amoxicilline.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur bij patiënten met tekenen van een verminderde leverfunctie (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 dodelijke afloop gemeld. Het betrof hier bijna altijd patiënten met ernstige pre-existente pathologie, of patiënten die naast Augmentin ook potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.8).

Antibioticageassocieerde 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 antibioticageassocieerde colitis optreedt dan moet onmiddellijk worden gestopt met het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur, moet 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 handhaven (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 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. Verblijfskatheters moeten regelmatig worden gecontroleerd op doorgankelijkheid (zie rubriek 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 Augmentin kan een non-specifieke binding veroorzaken van IgG en albumine aan de membranen van rode bloedcellen met als gevolg een vals-positieve Coombs-test.

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

Augmentin 100 mg/12,5 mg/ml, poeder voor orale suspensie bevat 3,2 mg aspartaam (E951) per ml, een bron van fenylalanine. Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met fenylketonurie. Er zijn geen non-klinische of klinische gegevens beschikbaar ter beoordeling van het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken.

Dit product bevat maltodextrine (glucose). Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Natriumbenzoaat (E211) kan leiden tot een stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine wat icterus neonatorum kan verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus (ophoping van ongeconjugeerd bilirubine in het hersenweefsel).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia en penicilline-antibiotica worden in de praktijk veel gebruikt zonder meldingen van interacties. Er zijn in de literatuur echter gevallen beschreven van een toegenomen internationaal gestandaardiseerde ratio (stollingstijd of INR) bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met acenocoumarol of warfarine krijgen en die een amoxicillinebehandeling voorgeschreven krijgen. Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de protrombinetijd of de internationaal gestandaardiseerde ratio nauwkeurig gecontroleerd te worden na toevoegen of staken van amoxicilline. Bovendien kunnen doseringsaanpassingen van de orale anticoagulantia noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Methotrexaat

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

Probenecide

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

Mycofenolaatmofetil

Bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen, is na het starten met de orale toediening van amoxicilline en clavulaanzuur een afname van de dalspiegel van de actieve metaboliet 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 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 antibioticumbehandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

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

Er zijn geen onderzoeken naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (zoals allergische reacties, duizeligheid of toevallen), die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest vaak gemelde bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en braken.

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

Om het optreden van bijwerkingen te kunnen classificeren zijn de frequenties als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	
Mucocutane candidiasis	vaak
Overgroei van niet-gevoelige organismen	niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Reversibele leukopenie (inclusief neutropenie)	zelden
Trombocytopenie	zelden
Reversibele agranulocytose	niet bekend
Hemolytische anemie	niet bekend
Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd ¹	niet bekend
<u>Immuunsysteemaandoeningen¹⁰</u>	
Angioneurotisch oedeem	niet bekend
Anafylaxie	niet bekend
Serumziekte-achtig syndroom	niet bekend
Vasculitis ten gevolge van overgevoeligheid	niet bekend
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Duizeligheid	soms
Hoofdpijn	soms
Reversibele hyperactiviteit	niet bekend
Convulsies ²	niet bekend
Aseptische meningitis	niet bekend
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Diarree	vaak
Misselijkheid ³	vaak
Braken	vaak
Indigestie	soms
Antibioticageassocieerde colitis ⁴	niet bekend
Zwarte, harige tong	niet bekend
Tandverkleuring ¹¹	niet bekend
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	
Stijgingen van AST- en/of ALT-waarden ⁵	soms
Hepatitis ⁶	niet bekend
Cholestatische geelzucht ⁶	niet bekend
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen⁷</u>	
Huiduitslag	soms
Pruritus	soms
Urticaria	soms
Erythema multiforme	zelden
Stevens-Johnson syndroom	niet bekend
Toxische epidermale necrolyse	niet bekend
Bulleuze exfoliatieve dermatitis	niet bekend
Acute gegeneraliseerde met exantheem gepaard gaande pustulosis (AGEP) ⁹	niet bekend
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	niet bekend
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Interstitiële nefritis	niet bekend

Kristalurie ⁸	niet bekend
<p>¹ Zie rubriek 4.4.</p> <p>² Zie rubriek 4.4.</p> <p>³ Misselijkheid komt vaker voor bij hogere, orale doseringen. Indien er duidelijk maagdarmsstelselaandoeningen optreden, kunnen deze worden verminderd door amoxicilline/clavulaanzuur bij een maaltijd in te nemen.</p> <p>⁴ Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis (zie rubriek 4.4).</p> <p>⁵ Er is een matige stijging van AST- en/of ALT-waarden bij patiënten waargenomen, die met een antibioticum uit de bètalactamklasse werden behandeld, maar de significantie van deze bevindingen is onbekend.</p> <p>⁶ Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4).</p> <p>⁷ Wanneer er een dermateuze overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden (zie rubriek 4.4).</p> <p>⁸ Zie rubriek 4.9.</p> <p>⁹ Zie rubriek 4.4.</p> <p>¹⁰ Zie rubrieken 4.3 en 4.4.</p> <p>¹¹ Een oppervlakkige tandverkleuring is zeer zelden gemeld bij kinderen. Goede mondhygiëne kan tandverkleuring helpen voorkomen aangezien dit normaal gesproken kan worden verwijderd door tandenpoetsen.</p>	

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) en de biosynthese van bacteriële peptidoglycanen. Deze glycanen zijn integrale structurele componenten van de bacteriële celwand. De remming van deze biosynthese leidt tot een verzwakking van de celwand, wat vaak wordt gevolgd door cellysis en celdood.

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

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

Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek

De tijd boven de minimale remmende concentratie [T(tijd)>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 bètalactamasen die zelf niet geremd worden door clavulaanzuur, inclusief klasse B, C en D
- verandering van PBE's, waardoor de werkzaamheid van het antibioticum tegen het doelorganisme wordt verminderd

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

Breekpunten

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

Organisme	Gevoeligheidsbreekpunten (microgram/ml)	
	Gevoelig	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 2^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0,125^{2,3,4}$	$> 0,125^{2,3,4}$
<i>Enterococcus</i>	$\leq 4^1$	$> 8^1$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,25^2$	$> 0,25^2$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5^{1,5}$	$> 1^{1,5}$
Enterobacterales	$\leq 8^{1,6}$	$> 8^6$
Enterobacterales in ongecompliceerde urineweginfecties	$\leq 32^{1,6}$	$> 32^6$
Gram-negatieve anaeroben	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Gram-positieve anaeroben	$\leq 4^1$	$> 8^1$

(behalve <i>Clostridioides difficile</i>)		
Non-species gerelateerde breekpunten	$\leq 2^1$	$> 8^1$
<p>¹ De gerapporteerde waarden zijn voor de amoxicillineconcentraties. Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie clavulaanzuur vastgesteld op 2 mg/l.</p> <p>² De breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op benzylpenicilline breekpunten.</p> <p>³ De meeste stafylokokken zijn produceerders van penicillinase, waardoor ze resistent worden voor benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Wanneer stafylokokken testen als gevoelig voor benzylpenicilline en cefoxitine, kunnen ze gerapporteerd worden als gevoelig voor de bovengenoemde middelen. Echter, de werkzaamheid van orale formuleringen, met name fenoxymethylpenicilline, is onzeker. Isolaten die resistent testen voor benzylpenicilline, maar gevoelig voor cefoxitine, zijn gevoelig voor bèta-lactamaseremmer combinaties, de isoxazolylpenicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline), nafcilline en vele cefalosporines. Cefoxitine-resistente isolaten zijn resistent voor alle bèta-lactam middelen, met uitzondering van ceftaroline en ceftobiprol.</p> <p>⁴ Ampicilline gevoelige <i>S.saprofyticus</i> zijn mecA-negatief en gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (zonder of met een bèta-lactamaseremmer).</p> <p>⁵ De ‘oxacilline 1 unit disk screen test’ zal worden gebruikt om bèta-lactam-resistentiemechanismen uit te sluiten. Wanneer de screen negatief is (inhibitie zone ≥ 20 mm) kunnen alle bèta-lactam middelen waarvoor klinische breekpunten beschikbaar zijn, zonder verder onderzoek gerapporteerd worden als gevoelig.</p> <p>⁶ Wild-type Enterobacterales zijn ingedeeld als gevoelig voor aminopenicillines. Sommige landen geven er de voorkeur aan om wild-type isolaten van <i>E.coli</i> en <i>P. mirabilis</i> als “Gevoelig, verhoogde blootstelling” in te delen. Gebruik, wanneer dit het geval is, de MIC breekpunten $S \leq 0,5$ mg/l en het overeenkomende zone diameter breekpunt $S \geq 50$ mm.</p>		

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

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticilline-gevoelig)£

Coagulase-negatieve staphylococci (meticilline-gevoelig)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes en andere bètahemolytische streptococci

Streptococcus viridans groep

Aerobe Gram-negatieve micro-organismen

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobe micro-organismen

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Stammen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe Gram-positieve micro-organismen

Enterococcus faecium \$

Aerobe Gram-negatieve micro-organismen

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Inherent resistente organismen

Aerobe Gram-negatieve micro-organismen

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Andere micro-organismen

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

\$ Een natuurlijke tussenvorm van gevoeligheid in afwezigheid van een verworven

resistentiemechanisme.

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

¹ Voor de behandeling van *Streptococcus pneumoniae* die resistent zijn tegen penicilline kan deze formulering van amoxicilline/clavulaanzuur ongeschikt zijn (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.

De farmacokinetische gegevens uit een studie, waarin amoxicilline/clavulaanzuur (1.000 mg/125 mg, orale suspensie driemaal daags) werd toegediend aan een groep nuchtere gezonde vrijwilligers staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde (\pm SD) farmacokinetische parameters					
werkzame bestanddelen toegediend	Dosis (mg)	C_{max} (microgram/ml)	T_{max}^* (uur)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μ g.uur/ml)	T 1/2 (uur)
amoxicilline					
AMX/CA 1.000 mg/125 mg	1.000	14,4 \pm 3,1	1,5 (0,75-2,0)	38,2 \pm 8,0	1,1 \pm 0,2
clavulaanzuur					
AMX/CA 1.000 mg/125 mg	125	3,2 \pm 0,85	1,0 (0,75-1,0)	6,3 \pm 1,8	0,91 \pm 0,09
AMX – amoxicilline, CA – clavulaanzuur					
* 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 distributievolumen 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 uitgedemde lucht.

Eliminatie

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

Amoxicilline/clavulaanzuur heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 liter/uur bij gezonde vrijwilligers. Ongeveer 60 tot 70% van de amoxicilline en ongeveer 40 tot 65% van het clavulaanzuur wordt onveranderd uitgescheiden in de urine tijdens de eerste 6 uren na toediening van een enkelvoudige dosering Augmentin 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 daarom 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 duiden niet op een speciaal risico voor mensen. 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 laten maagirritatie, braken en een verkleuring van de tong zien.

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd met amoxicilline/clavulaanzuur of met de componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat (E572)
Aspartaam (E951)
Crospovidon (E1202)
Xanthaan gom
Siliciumdioxide
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Natriumbenzoaat (E211)
Natriumcarboxymethylcellulose (E466)
Aardbeiensmaakstof (bevat maltodextrine)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Droge poeder: 2 jaar
De bereide suspensie: 7 dagen
De bereide suspensies mogen gedurende maximaal 7 dagen bij 2°C -8°C worden bewaard (maar niet in de vriezer).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 25°C.
Voor bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere glazen fles van 45, 107 of 147 ml, die een poeder bevat ter reconstitutie tot 30, 40, 60 of 120 ml met een moeilijk voor kinderen te openen plastic dop en afgedicht met verwijderbare folie. Deze fles kan geleverd worden met een plastic maatlepel of doseerspuitje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Controleer vóór gebruik of de folie verzegeling van de fles intact is. Schud de fles om het poeder goed los te maken en verwijder de folie verzegeling. Voeg de hoeveelheid water toe (zoals hieronder aangegeven). Sluit de fles, keer de fles om en schud deze goed.

<u>Sterkte</u>	<u>Toe te voegen volume water ter reconstitutie (ml)</u>	<u>Eindvolume van gereconstitueerde volume orale suspensie (ml)</u>
100 mg/12,5 mg/ml	26	30
	34	40
	52	60
	103	120

Als alternatief kunt u de fles schudden om het poeder goed los te maken, de fles met water vullen tot vlak onder de vulstreep op de fles of het etiket. Sluit de fles, keer de fles om en schud deze goed, daarna met water precies tot op de vulstreep aanvullen. Sluit de fles, keer de fles om en schud deze opnieuw goed.

De fles met de bereide suspensie vóór elk gebruik goed schudden.

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

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

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

RVG 14740 Augmentin 100 mg/12,5 mg/ml, poeder voor orale suspensie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 1990

Datum van laatste verlenging: 19 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.2, 4.4 en 5.1: 7 juli 2020