

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml gereconstitueerde suspensie (overeenkomend met 0,125 g poeder) bevat 50 mg amoxicilline (als amoxicilline trihydraat) en 12,5 mg clavulaanzuur (als kaliumclavulanaat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml gereconstitueerde suspensie bevat 1,7 mg aspartaam (E 951), maximaal 0,6 mg benzylalcohol, 0,028 mg sorbitol (E 420), 20 ng zwaveldioxide (E 220), 0,14 mg glucose en 2,7 mg kalium.

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 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, een ernstig dentaal abces met een zich uitbreidende cellulitis
- infecties van botten en gewrichten, in het bijzonder osteomyelitis

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

De dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 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 Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilline en/of verschillende ratio's van amoxicilline/clavulaanzuur) moeten ook worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

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

De behandelduur is afhankelijk van de response van de patient. Sommige infecties, zoals osteomyelitis, vereisen langere behandelduur. Zonder controle mag de behandelduur nooit langer zijn dan 14 dagen (zie rubriek 4.4 onder "verlengde behandelduur").

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 driemaal daags.

Kinderen < 40 kg

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

Kinderen kunnen worden behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz-tabletten, of suspensie (poeder voor orale suspensie in fles of sachets).

Kinderen jonger dan 6 jaar worden bij voorkeur behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 (poeder voor orale suspensie in fles of sachets).

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

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

Verminderde nierfunctie

De doseringsaanpassingen zijn gebaseerd op het maximaal aanbevolen amoxicillinegehalte.

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

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

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

Kinderen < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg tweemaal daags (maximal 500 mg/125 mg tweemaal daags)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg eenmaal daags (maximaal 500 mg/125 mg)
Hemodialyse	15 mg/3,75 mg/kg per dag eenmaal daags. Voor hemodialyse 15 mg/3,75 mg/kg. Om het circulerende geneesmiddelengehalte te herstellen dient 15 mg/3,75 mg per kg toegediend te worden na de hemodialyse

Verminderde leverfunctie

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

Wijze van toediening

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 is voor oraal gebruik.

Amoxicilline/Clavulaanzuur moet worden toegediend tijdens de maaltijd om de mogelijke gastro-intestinale onverdraagzaamheid te minimaliseren.

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

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

Schud de fles voor elke dosering (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 ernstige overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld anafylactische shock) op andere bètalactamantibiotica (zoals cefalosporinen, carbapenem of monobactam).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere 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. 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 patiënten met een overgevoeligheid voor penicillines in de anamnese en bij atopische personen. De behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 moet onmiddellijk worden gestaakt en worden vervangen door een geschikte andere behandeling.

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 toediening van het geneesmiddel), in afwezigheid van allergische huid- of ademhalings symptomen. Verdere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie omvatten. Er zijn ernstige gevallen geweest, waaronder progressie tot shock.

In het geval dat een infectie wordt veroorzaakt door een amoxicilline-gevoelig organisme, moet in overeenstemming met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen worden overwogen om van de combinatie amoxicilline-clavulaanzuur over te stappen naar amoxicilline. Deze formulering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 is niet geschikt wanneer er een verhoogd risico bestaat dat de vermoedelijke pathogenen een verlaagde gevoeligheid of resistentie tegen bètalactamantibiotica hebben, die niet worden beïnvloed door bètalactamasen, 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 besmettelijke mononucleosis wordt vermoed, aangezien het voorkomen van een morbilliforme rash in verband is gebracht met dit ziektebeeld na het gebruik van amoxicilline.

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 Sandoz suspensie 250/62,5 worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor toekomstige behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur.

Bij patiënten met tekenen van een verminderde leverfunctie moet amoxicilline/clavulaanzuur met voorzichtigheid worden toegediend (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.8).

Hepatische bijwerkingen zijn vooral gemeld bij mannelijke en oudere patiënten en kunnen verband houden met langdurige behandeling. Deze bijwerkingen zijn zeer zelden gemeld bij kinderen. In alle populaties treden de tekenen en symptomen meestal gedurende of kort na de behandeling op, echter in sommige gevallen treden ze pas enkele weken na het staken van de behandeling op. Gewoonlijk zijn deze bijwerkingen van voorbijgaande aard. Hepatische bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en in zeer zeldzame gevallen is een fatale afloop gemeld. Het betrof hier meestal patiënten met ernstige preexistente pathologie, of patiënten die naast Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 ook potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.8).

Antibiotica-geassocieerde colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen en deze kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na de toediening van een antibioticum, deze diagnose te overwegen. Indien 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 hematopoëtische functie, wordt aangeraden tijdens langdurige behandeling.

Een verlenging van de protrombinetijd is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur gebruikten. Indien tegelijkertijd anticoagulantia worden voorgeschreven dient een nauwkeurige controle plaats te vinden. Een aanpassing van de dosering van orale

anticoagulantia kan nodig zijn om het gewenste antistollingsniveau te bereiken (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosering worden aangepast, afhankelijk van de mate van de verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een afgenomen urineproductie is in zeldzame gevallen kristalurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, voornamelijk bij parenterale behandeling. Tijdens de toediening van hoge doseringen amoxicilline dient men ervoor te zorgen dat er voldoende vloeistofinname en urineproductie is om het risico op amoxicilline-kristalurie te verminderen. Verblijfskatheters 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 Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 kan een non-specifieke binding veroorzaken van IgG en albumine aan de membranen van rode bloedcellen met als gevolg een vals-positieve Coombstest.

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.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 bevat aspartaam, benzylalcohol, sorbitol, zwaveldioxide, kalium, glucose en natrium.

Dit geneesmiddel bevat 1,7 mg aspartaam in elke ml gereconstitueerde suspensie. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met fenylketonurie.

Er zijn geen niet-klinische of klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,6 mg benzylalcohol in elke ml gereconstitueerde suspensie.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico van ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen ("*gaspings syndrome*" genoemd) bij jonge kinderen.

Hoge volumes moeten met voorzichtigheid worden gebruikt en alleen indien nodig, vooral bij personen met lever of nierstoornissen vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Dit geneesmiddel bevat 0,028 mg sorbitol in elke ml gereconstitueerde suspensie.

Dit geneesmiddel bevat 20 ng zwaveldioxide in elke ml gereconstitueerde suspensie. Kan zelden ernstige overgevoelighedsreacties en bronchospasmen veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 0,14 mg glucose in elke ml gereconstitueerde suspensie. Patiënten met een zeldzame glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 2,7 mg kalium in elke ml gereconstitueerde suspensie. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten met een gecontroleerd kaliumdieet.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium in elke ml gereconstitueerde suspensie, dat wil zeggen in wezen natriumvrij.

4.5 Interactie 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).

Methotrextaat

Penicillines kunnen de uitscheiding van methotrextaat 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.

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 antibioticum behandeling.

4.6 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 kan worden gebracht met een toegenomen risico op enterocolitis necroticans bij neonaten. Amoxicilline/clavulaanzuur wordt afgeraden gedurende de zwangerschap, tenzij het door de arts noodzakelijk wordt geacht.

Borstvoeding

Beide stoffen worden in de moedermelk uitgescheiden (er is geen informatie bekend over de effecten van clavulaanzuur op de zuigeling). Als gevolg daarvan kunnen diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen optreden bij de zuigeling, waardoor de borstvoeding mogelijk gestaakt moet worden. Er

dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van sensibilisatie. Amoxicilline/clavulaanzuur mag alleen tijdens de borstvoeding worden gebruikt nadat het mogelijke risico door de behandelend arts is afgewogen tegen het beoogde voordeel.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op 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 Sandoz suspensie 250/62,5, zijn hieronder vermeld ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie 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
Hartaandoeningen	
Kounis-syndroom (zie rubriek 4.4)	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen¹⁰	
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 ²	niet bekend
Aseptische meningitis	niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	

Diarree	vaak
Misselijkheid ³	vaak
Braken	vaak
Indigestie	soms
Antibiotica-geassocieerde colitis ⁴	niet bekend
Zwarte, harige tong	niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom	niet bekend
Pancreatitis acuut	niet bekend
Verkleuring van de tanden ¹¹	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	
Stijgingen van AST- en/of ALT-waarden ⁵	soms
Hepatitis ⁶	niet bekend
Cholestatische geelzucht ⁶	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen⁷	
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) ⁹	niet bekend
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	niet bekend
Lineaire IgA ziekte	niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Interstitiële nefritis	niet bekend
Kristalurie ^{1,8} (waaronder acuut nierletsel)	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 maagdarfstelselaandoeningen optreden, kunnen deze worden verminderd door Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 tijdens de maaltijd in te nemen</p> <p>4 Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorrhagische 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

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 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

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 bètalactamase-inhibitoren.
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 inactieveert sommige bètalactamasen, waardoor voorkomen wordt dat amoxicilline wordt geïnactiveerd. Clavulaanzuur alleen heeft onvoldoende klinisch relevant antibacterieel effect.

Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek

De tijd boven de minimale remmende concentratie [T(tijd)>MIC] wordt beschouwd als de grootste determinant voor de activiteit van amoxicilline.

Resistentiemechanismen

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

- Inactivering door die bètalactamasen die zelf niet geremd worden door clavulaanzuur, inclusief klasse B, C en D
- Verandering van PBE's, waardoor de werkzaamheid van het antibioticum tegen 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 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organisme	Gevoeligheidsbreekpunten (µg/ml)		
	Gevoelig	Verminderd gevoelig	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negatieve staphylococci ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negatieve anaeroben ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positieve anaeroben ¹	≤ 4	8	> 8
Non-species gerelateerde breekpunten ¹	≤ 2	4-8	> 8

1 De gerapporteerde waarden zijn voor de amoxicillineconcentraties. Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie clavulaanzuur vastgesteld op 2 mg/l.

2 De gerapporteerde waarden zijn voor oxacillineconcentraties.

3 De breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op ampicillinebreekpunten.

4 Het resistentiebreekpunt van R>8 mg/l geeft de zekerheid dat alle isolaten met resistentiemechanismen als resistent gerapporteerd worden.

5 De breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op benzylpenicillinebreekpunten.

De prevalentie van resistentie kan voor de geselecteerde stammen geografisch en met de tijd verschillen en lokale informatie omtrent resistentie is gewenst, voornamelijk bij de behandeling van ernstige infecties.

Indien noodzakelijk, dient er advies van een expert te worden gevraagd wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het gebruik van het geneesmiddel tegen een aantal infecties twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige organismen

Aërobe Gram-positieve micro-organismen

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (methicilline-gevoelig)£

Coagulase negatieve-staphylococci (meticilline-gevoelig)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes en andere bètahemolytische streptococci
Streptococcus viridans groep

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaërobe micro-organismen

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Organismen voor wie verworven resistentie een probleem kan zijn

Aërobe Gram-positieve micro-organismen

Enterococcus faecium §

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Inherent resistente organismen

Aërobe 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 bij het afwezig zijn van een verworven resistentiemechanisme.

£ Alle methicilline-resistente staphylococci zijn resistent tegen amoxicilline-clavulaanzuur
1 *Streptococcus pneumoniae* die geheel gevoelig is voor penicilline kan worden behandeld met deze formulering van amoxicilline/clavulaanzuur. Organismen die enige graad van verminderde gevoeligheid voor penicilline vertonen dienen niet te worden behandeld met deze formulering (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. De absorptie van amoxicilline/clavulaanzuur is optimaal bij inname aan het begin van de maaltijd. 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 (500 mg/125 mg, tablet driemaal daags) werd toegediend aan een groep nuchtere gezonde vrijwilligers staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde (\pm SD) farmacokinetische parameters					
werkzame bestanddelen toegediend	Dosis	C _{max}	T _{max} *	AUC(0-24u)	T _{1/2}
	(mg)	(μ g/ml)	(uur)	(μ g.uur/ml)	(uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Clavulaanzuur					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX – amoxicilline, CA – clavulaanzuur * Mediaan (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 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 Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 250mg/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 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 wijzen op maagirritatie, braken en een verkleuring van de tong.

Carcinogeniciteitsstudies zijn niet uitgevoerd met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 250/62,5 of met de componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

citroenzuur
tri-natrium citraat
aspartaam (E951)
talk
guar gom
siliciumdioxide
citroensmaakstof (bevat glucose, sorbitol (E 420) en zwaveldioxide (E 220))
perzik-abrikoosmaakstof (bevat sorbitol (E 420) en zwaveldioxide (E 220))
sinaasappelsmaakstof (bevat benzylalcohol).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De gereconstitueerde suspensie is gedurende 7 dagen houdbaar, indien bewaard bij 2-8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor orale suspensie: Bewaren beneden 25°C. Bewaar in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

De opgeloste suspensie dient in de koelkast (2-8°C) bewaard te worden en binnen 7 dagen gebruikt te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het primaire verpakkingsmateriaal bestaat uit:

- amberkleurige glazen flacon, 60 ml, 100 ml of 120 ml
- schroefdop en afsluitend membraan
- maatlepel (5 ml) van polypropyleen of maatspuitje (5 ml) met een polyethyleen/polypropyleen adapter.

2 flacons van 9,38 gram poeder (voor de bereiding van 2 x 75 ml suspensie).

2 flacons van 7,5 gram poeder (voor de bereiding van 2 x 60 ml suspensie).

1 flacon met 12,5 gram poeder (voor de bereiding van 100 ml suspensie).

1 flacon van 9,38 gram poeder (voor de bereiding van 75 ml suspensie).

1 flacon van 7,5 gram poeder (voor de bereiding van 60 ml suspensie).

1 flacon van 15 gram poeder (voor bereiding van 120 ml suspensie).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Controleer na het openen van de schroefdop of de dop verzegeling van de fles intact is en stevig vastzit aan de rand van de fles. Gebruik het niet als het niet intact is. Poeder goed loskloppen. Voeg water toe (hoeveelheid die hieronder staat vermeld), sluit de fles, draai de fles om en schud deze goed. Als alternatief kunt u de fles met water vullen tot vlak onder op het etiket gemarkeerde punt, deze dan omdraaien en goed schudden. Voeg vervolgens precies tot de maatstreep water toe en schud opnieuw krachtig.

Sterkte	Toe te voegen hoeveelheid water voor oplossing (ml)	Uiteindelijke hoeveelheid bereide orale suspensie (ml)
250/62,5 mg/5 ml		
	54	60
	67,5	75
	90	100
	108	120

De fles dient voor elk gebruik goed geschud te worden.

Na reconstitutie is de gebruiksklare suspensie gebroken wit.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als vóór de reconstitutie klontjes poeder in de fles zichtbaar zijn.

Na reconstitutie mag het product niet worden gebruikt als de kleur van het gereconstitueerde product verschilt van de eerder beschreven kleur.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 21692

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 01 december 1997

Datum van laatste verlenging: 27 november 2005

10. DATUM VAN WIJZIGING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 8 februari 2024