

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v., poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 2000 mg amoxicilline (als het natriumzout) en 200 mg clavulaanzuur (als het kaliumzout).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Het natriumgehalte van 1 flacon is 5,5 mmol. Het kaliumgehalte van 1 flacon is 1,0 mmol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Kristallijn, wit of bijna wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- ernstige oor-, neus- en keelinfecties (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en sinusitis wanneer deze gepaard gaat met ernstige systemische symptomen)
- 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
- intra-abdominale infecties
- infecties van vrouwelijke geslachtsorganen

Profylaxe tegen infecties bij volwassenen samenhangend met ingrijpende chirurgische ingrepen, zoals die:

- van het maag-darmstelsel
- aan het bekken
- aan hoofd en nek
- aan galwegen

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

De dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. is afhankelijk van:

- de verwachte pathogenen en waarschijnlijke gevoeligheid voor antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4)
- de ernst en de 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 2000 mg/200 mg i.v. (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilline en/of verschillende ratio's van amoxicilline/clavulaanzuur) moet ook worden overwogen.

Deze Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. -formulering geeft, wanneer het is voorgeschreven zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering tot 6000 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur. Wanneer wordt overwogen, dat een hogere amoxicillinedosering nodig is, dan mag dat niet worden gedaan door de dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. te verhogen. Dit om onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden.

De therapieduur moet worden bepaald aan de hand van de klinische response van de patiënt. Sommige infecties (zoals osteomyelitis) vereisen langere behandelduur. Zonder controle mag de behandelduur nooit langer zijn dan 14 dagen (zie rubriek 4.4 onder "verlengde behandelduur").

Er moet rekening worden gehouden met lokale richtlijnen met betrekking tot de gangbare doseringsfrequenties van amoxicilline/clavulaanzuur.

Volwassenen en kinderen \geq 40 kg

Standaarddosering voor de behandeling van de in rubriek 4.1 beschreven infecties is:

- 1000 mg/100 mg iedere 8-12 uur of
- 2000 mg/200 mg iedere 12 uur.

Voor zeer ernstige infecties kan de dosering worden verhoogd tot 2000 mg/200 mg iedere 8 uur.

| | |
|-------------------------------------|---|
| Dosering bij chirurgische profylaxe | <p>Voor ingrepen die korter dan een uur duren is de aanbevolen dosering 1000 mg/100 mg tot 2000 mg/ 200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie</p> <p>Voor ingrepen die langer dan 1 uur duren is de aanbevolen dosering 1000 mg/100 mg tot 2000 mg/ 200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie, met maximaal 3 vervolgdoseringen van 1000 mg/100 mg in 24 uur</p> <p>Duidelijke klinische tekenen van een infectie tijdens een operatie vereisen postoperatief een gebruikelijke intraveneuze of orale behandeling</p> |
|-------------------------------------|---|

Pediatrische patiënten

Kinderen < 40 kg

Kinderen die minder dan 40 kg wegen dienen op lichaamsgewicht gedoseerd te worden. Dit is

hoofdzakelijk bedoeld om ervan verzekerd te zijn dat de dosering clavulaanzuur niet wordt overschreden.

Aanbevolen dosering:

- *kinderen van 3 maanden en ouder: 50 mg/5 mg per kg iedere 8 uur*
- *kinderen jonger dan 3 maanden of met een lichaamsgewicht van minder dan 4 kg: 50 mg/5 mg per kg iedere 12 uur*

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.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. mag alleen worden gebruikt als chirurgische profylaxe bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min als het wordt toegediend als eenmalige infusie.

Verminderde leverfunctie

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

Wijze van toediening

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. is voor intraveneus gebruik.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. dient te worden toegediend via een infuus gedurende 30 tot 40 minuten.

Amoxicilline/clavulaanzuur is niet geschikt voor intramusculaire toediening.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld anafylactische shock) op andere bètalactamantibiotica (zoals cefalosporinen, carbapenem of monobactam).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Ernstige en 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 personen met een overgevoeligheid voor penicillines in de anamnese en bij atopische personen. De behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur moet onmiddellijk worden gestaakt en worden vervangen door een geschikte andere behandeling indien zich een allergische reactie voordoet.

Het 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 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 2000 mg/200 mg i.v. is mogelijk 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. Aangezien er specifieke gegevens beschikbaar zijn voor $T > MIC$ en aangezien vergelijkbare gegevens voor de orale formuleringen borderline zijn, is deze intraveneuze formulering (zonder de toevoeging van additionele amoxicilline) mogelijk niet geschikt voor de behandeling van penicilline-ongevoelige *S. pneumoniae*.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hoge doseringen toegediend krijgen, kunnen convulsies optreden (zie rubriek 4.8).

Gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur moet worden vermeden als besmettelijke mononucleosis wordt vermoed, aangezien het voorkomen van een morbilliforme rash in verband is gebracht met dit ziektebeeld na het gebruik van amoxicilline.

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

Langdurig gebruik kan zo nu en dan resulteren in een overgroei van niet-gevoelige organismen.

Wanneer bij aanvang van de behandeling een koortsig gegeneraliseerd erythema optreedt in samenhang met pustula dan kan dit een symptoom zijn van een acute gegeneraliseerde met exantheem gepaard gaande pustulosis (AGEP) (zie rubriek 4.8). Als deze reactie optreedt, moet onmiddellijk de behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor toekomstige behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz.

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 preëxistente pathologie, of patiënten die naast Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v 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 hematopoïetische functie, wordt aangeraden tijdens langdurige behandeling.

Een verlenging van de protrombinetijd is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur gebruikten. Indien tegelijkertijd anticoagulantia worden voorgeschreven dient een nauwkeurige controle plaats te vinden. Een aanpassing van de dosering van orale anticoagulantia kan nodig zijn om het gewenste antistollingsniveau te bereiken (zie rubriek 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 2000 mg/200 mg i.v 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.

Dit geneesmiddel bevat 125,9 mg (5,5 mmol) natrium per injectieflacon of fles. Overeenkomend met 6,295% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een vol wassene

Dit geneesmiddel bevat 39,3 mg (1,0 mmol) kalium per injectieflacon of fles. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten met een kaliumarm dieet dient hiermee rekening gehouden te worden.

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 amoxicilline behandeling 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 de toxiciteit mogelijk toeneemt.

Probenecide

Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide verlaagt de afscheiding van amoxicilline uit de niertubuli. Gelijktijdig gebruik van probenecide kan resulteren in verhoogde en langdurige 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 metabooliet MPA van ongeveer 50% gemeld. De verandering van de dalspiegel hoeft geen accurate weergave van de veranderingen in de totale MPA-blootstelling te zijn. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaatdysfunctie een wijziging in de dosering van mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Niettemin dient nauwlettende klinische controle plaats te vinden tijdens 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 kan worden gebracht met een toegenomen risico op enterocolitis necroticans bij neonaten. Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v wordt afgeraden gedurende de zwangerschap, tenzij het door de arts noodzakelijk wordt geacht.

Borstvoeding

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

Amoxicilline/clavulaanzuur mag alleen tijdens de borstvoeding worden gebruikt nadat het mogelijke risico door de behandelend arts is afgewogen tegen het beoogde voordeel.

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

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

4.8. Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en braken.

De bijwerkingen verkregen uit klinische studies en postmarketing activiteiten met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v, zijn hieronder vermeld ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

De frequenties zijn 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).

| | |
|--|-------------|
| 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 | zelden |
| Hemolytische anemie | niet bekend |
| Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd ¹ | niet bekend |
| Hartaandoeningen | |
| Kounis-syndroom | 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 |
| Convulsies ² | niet bekend |
| Aseptische meningitis | niet bekend |
| Vasculaire aandoeningen | |
| Tromboflebitis ³ | zelden |
| Maagdarmstelselaandoeningen | |
| Diarree | vaak |
| Misselijkheid | soms |
| Braken | soms |
| Indigestie | soms |
| Antibiotica-geassocieerde colitis ⁴ | niet bekend |
| Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom | niet bekend |
| Pancreatitis acuut | 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 ⁸ (waaronder acuut nierletsel) | niet bekend |
| 1 Zie rubriek 4.4 | |
| 2 Zie rubriek 4.43 Op de injectieplaats | |
| 4 Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorrhagische colitis (zie rubriek 4.4). | |

- 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
- 6 Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4).
- 7 Wanneer er een dermateuze overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden (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 een overdosering

Maagdarmstelselsymptomen en een verstoring van de vocht- en elektrolytenhuishouding kunnen optreden. Er zijn gevallen gemeld van door amoxicilline veroorzaakte kristalurie, dat in sommige gevallen heeft geleid tot nierfalen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hoge doseringen krijgen kunnen convulsie optreden.

Van amoxicilline is bekend dat het in blaaskatheters neerslaat, vooral na intraveneuze toediening van hoge doseringen. De doorgankelijkheid dient regelmatig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Behandeling van intoxicatie

Maagdarmstelselsymptomen kunnen symptomatisch behandeld worden, waarbij moet worden gelet op de water-/elektrolytenhuishouding. Amoxicilline/clavulaanzuur kan via hemodialyse uit de circulatie verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van penicillines, inclusief 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 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 bètalactamase 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 | Gevoeligheidsbreekpunt (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 |
| <i>Coagulase-negatieve staphylococci</i> ² | < 0,25 | | > 0,25 |
| <i>Enterococcus</i> ¹ | < 4 | 8 | > 8 |
| Streptococcus A, B, C, G ⁵ | < 0,25 | - | > 0,25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | < 0,5 | 1-2 | > 2 |
| Enterobacteriaceae ^{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 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 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)£

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes en andere bètahemolytische streptococci

Streptococcus viridans groep

Aerobe Gram-negatieve 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.

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 trachomatis
Chlamydophila pneumonia
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Een natuurlijke tussenvorm van gevoeligheid bij het afwezig zijn van een verworven resistentiemechanisme.

£ Alle methicilline-resistente staphylococci zijn resistent tegen amoxicilline-clavulaanzuur

§ Alle stammen met resistentie tegen amoxicilline die niet wordt veroorzaakt door beta-lactamasen 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

De farmacokinetische gegevens, die voor amoxicilline/clavulaanzuur zijn verkregen na de toediening van amoxicilline/clavulaanzuur aan groepen gezonde vrijwilligers als een 500 mg/100 mg of 1.000 mg/200 mg bolus intraveneuze injectie, staan hieronder weergegeven.

| Gemiddelde (\pm SD) farmacokinetische parameters | | | | | |
|---|---------|---|-------------|----------------|-------------------------------------|
| <i>Bolus intraveneuze injectie</i> | | | | | |
| amoxicilline | | | | | |
| Toegediende dosis | Dosis | Gemiddelde piekserumconc. (μ g/ml) | T 1/2 (uur) | AUC (u.mg/l) | Urine-uitscheiding (% , 0 tot 6 u) |
| AMX/CA 2000 mg/200 mg | 2000 mg | 105,4 | - | 76,3 | 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 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).

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. 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).

Pediatrische patiënten 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.

Ouderen

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.

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, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit. Toxiciteitsstudies, waarbij herhaalde doseringen amoxicilline/clavulaanzuur werden toegediend bij honden wijzen op maagirritatie, braken en een verkleuring van de tong.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. mag niet worden toegevoegd aan aminozuur-oplossingen, vetemulsies, bloed en glucoseoplossingen.

Amoxicilline/clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. is minder stabiel in infusies die dextran of bicarbonaat bevatten. Gereconstitueerde oplossing mag daarom niet toegevoegd worden aan infusen maar moet geïnjecteerd worden in de druppelkamer over een periode van 3 tot 4 minuten.

In verband met inactivering van aminoglycosiden door amoxicilline, dient het mengen *in-vitro* te worden vermeden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Gereconstitueerde oplossing:

Chemische en fysische stabiliteit na bereiding is aangetoond voor de infusievloeistof voor 60 minuten bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt, tenzij de wijze van reconstituëren/verdunnen het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien het niet direct wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na bereiding onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker

Bewaren beneden 25°C, flacon bewaren in de originele verpakking.

Bewaarcondities na reconstitutie:

Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons:

Kleurloze, glazen injectieflacons, type II Ph.Eur. van 20 ml met gehalogeneerde butyl-rubberen stop en flip-off aluminium cap.

Verpakkingen voor: 1, 5, 10, 20, 30, 50 en 100 flacons.

Fles:

Kleurloze, glazen fles, type II Ph.Eur. van 100 ml met gehalogeneerde butyl-rubberen stop en flip-off aluminium cap.

Verpakkingen voor: 1, 5 en 10 flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie dient plaats te vinden onder aseptische condities. De oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op deeltjes voorafgaande aan toediening. De oplossing moet alleen worden gebruikt als de oplossing helder en vrij van deeltjes is. Alle ongebruikte oplossingen dienen weggegooid te worden.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. injectieflacons zijn alleen geschikt voor eenmalig gebruik en niet geschikt voor meerdere doseringen.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. is niet geschikt voor een bolus injectie. Toediening dient alleen te gebeuren via intraveneus infuus.

Bereiding van intraveneuze infusies

Flacons van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. worden verdund met 20 ml water voor injectie of de volgende vloeistoffen: fysiologische zoutoplossing, natriumlactaatoplossing 167 mmol/l, Ringer-oplossing, Hartmann-oplossing.

De reconstitutie van de gebruiksklare oplossing voor infusie dient in twee stappen te gebeuren om de reconstitutie van het noodzakelijke volume van de oplossing voor infusie te verkrijgen:

Eerst wordt de flacon met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. gereconstitueerd met een van de geschikte intraveneuze vloeistoffen in de flacon. Deze oplossing dient vervolgens te worden overgebracht naar een geschikte infuuszak met dezelfde geschikte vloeistof gebruikt voor de reconstitutie, met een volume van 100 ml.

Gecontroleerde en gevalideerde aspetische omstandigheden dienen in acht te worden genomen.

Flessen van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 2000 mg/200 mg i.v. worden verdund met 100 ml water voor injectie of de volgende vloeistoffen: fysiologische zoutoplossing, natriumlactaatoplossing 167 mmol/l, Ringer-oplossing, Hartmann-oplossing.

Indien het product wordt opgelost in water voor injectie zoals gespecificeerd, kan deze oplossing gemengd worden met de volgende oplosmiddelen: water voor injectie, fysiologische zoutoplossing, natriumlactaatoplossing 167 mmol/l, Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing.

| Flacon van | Water voor injectie | Volume na bereiding * | Concentratie na bereiding * |
|----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 2000 mg | 20 ml | 21,6 ml | 92,6 mg/ml |
| 200 mg | 20 ml | 21,6 ml | 9,3 mg/ml |
| 2000 mg/200 mg | 100 ml | 100,9 ml | 19,8/2,0 mg/ml |

*gebaseerd op laboratorium testen

Oplossingen voor intraveneuze infusie dienen binnen 60 min. na bereiding in zijn geheel te zijn toegediend.

Na oplossen in water voor injecties kan een voorbijgaande roze kleurverandering optreden; de oplossing zal snel daarna weer helder worden. De gereconstitueerde oplossing is een heldere lichtgele oplossing, vrij van deeltjes.

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 28026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2004
Datum van laatste verlenging: 31 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024