

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25, poeder voor orale suspensie 125 mg/31,25 mg per 5 ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml gereconstitueerde suspensie (overeenkomend met 0,09 g poeder) bevat:
Amoxicilline 25 mg overeenkomend met 28,7 mg amoxicilline trihydraat
Clavulaanzuur 6,25 mg overeenkomend met clavulaanzuur (kaliumzout) 7,44 mg

Voor een 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

Behandeling van bacteriële infecties veroorzaakt door gram-negatieve en gram-positieve amoxicilline-resistente micro-organismen waarvan de resistentie veroorzaakt wordt door bètalactamase die echter gevoelig zijn voor de combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur. De aanvullende toediening van amoxicilline is niet nodig bij menginfecties met amoxicilline-gevoelige en amoxicilline-resistente maar amoxicilline + clavulaanzuur gevoelige micro-organismen.

Indien er gegronde redenen bestaan dat bovengenoemde micro-organismen de oorzaak zijn van een bepaalde infectie, mag behandeling met deze combinatie gestart worden voordat de resultaten beschikbaar zijn.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 is geschikt voor behandeling van de volgende indicaties:

Infecties:

- van de onderste en bovenste luchtwegen
 - otitis media
 - acute sinusitis
 - acute exacerbatie van chronische bronchitis
 - pneumonie
- van het urogenitale stelsel
- van de huid en weke delen

Men dient rekening te houden met officiële lokale/nationale richtlijnen t.a.v. resistentie en juist voorschrijfgedrag en gebruik van antibiotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 is afhankelijk van

de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de betreffende patiënt, van de ernst en de lokalisatie van de infectie en van de verwachte of aangetoonde verwekkers. In principe is het gewicht van de patiënt de doorslaggevende factor voor de dosering, zelfs als deze niet in overeenstemming is met de leeftijdscategorie in individuele gevallen.

Kinderen jonger dan 2 jaar:

De aanbevolen dagelijkse dosis is 37,5 mg (30 mg amoxicilline + 7,5 mg clavulaanzuur) tot 50 mg (40 mg amoxicilline + 10 mg clavulaanzuur) van de werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht, in drie verdeelde doses.

Kinderen tussen 2 en 12 jaar oud:

De aanbevolen dagelijkse dosis is 37,5 mg (30 mg amoxicilline + 7,5 mg clavulaanzuur) tot 75 mg (60 mg amoxicilline + 15 mg clavulaanzuur) per kg lichaamsgewicht van de werkzame bestanddelen in drie verdeelde doses.

Volwassenen:

Volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht boven de 40 kg zonder nierinsufficiëntie kunnen worden behandeld met 500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur driemaal daags overeenkomend met 4 maatlepels of spuitjes Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 driemaal daags. Een geschikte sterkte en formulering is beschikbaar voor volwassenen, jongeren en kinderen ouder dan 12 jaar.

De afzonderlijke doses dienen gedurende de dag met regelmatige tussenpozen ingenomen te worden; indien mogelijk, moet het preparaat 3 x per dag om de 8 uur ingenomen worden.

Doseringsvoorbeelden:

(1 maatlepel met 5 ml = 125 mg amoxicilline + 31,25 mg clavulaanzuur)

Lichaamsgewicht	Leeftijd	Standaard dosering/dag
6-12 kg	6-24 maanden	3 x 62,5-125 mg amoxicilline + 15,63-31,25 mg clavulaanzuur (overeenkomend met 3 x 2.5-5 ml of 3 x ½-1 maatlepel met 5 ml Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25)
12-20 kg	2-6 jaar	3 x 125-250 mg amoxicilline + 31,25-62,5 mg clavulaanzuur (overeenkomend met 3 x 5-10 ml of 3 x 1-2 maatlepels met 5 ml Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25)

De toediening van orale suspensies aan kinderen met fenyktonurie verdient speciale aandacht (zie 4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

Dosering bij leverfunctiestoornissen

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen en bij patiënten bij wie gedurende eerdere behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur zich leverfunctiestoornissen hebben voorgedaan. Bij patiënten met symptomen van leverbeschadigingen dienen de leverfunctiewaarden regelmatig gecontroleerd te worden. In het geval dat de

leverfunctiewaarden verslechteren, dient een aanpassing van de therapie te worden overwogen.

Dosering bij nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient de dosis te worden gereduceerd, afhankelijk van de ernst van de insufficiëntie en het gewicht van de patiënt (zie tabel).

Volwassenen en jongeren

Dosering bij nierinsufficiëntie bij een 70 kg zware patiënt:

GFR (ml/min)	Plasma creatinine (mg/100ml)	Enkelvoudige dosis	Doserings-interval
30-10	2,5-5,5	500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur	12 uur
< 10	> 5,5	500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur	24 uur

(aangepast aan Hoeffler)

Berekeningsformule gebaseerd op het werkelijk gewicht van de patiënt (volgens Hoeffler)

$$Y_{\text{WERKELIJK}} = Y_{70} * \text{WERKELIJK}/70$$

$Y_{\text{WERKELIJK}}$ = berekende dosis voor een patiënt met nierinsufficiëntie
 Y_{70} = dosis voor een patiënt met een gewicht van 70 kg (zie tabel)
WERKELIJK = gewicht van de patiënt in kg

Kinderen

De volgende doseringsaanbevelingen zijn gebaseerd op theoretische overwegingen en farmacokinetische gegevens. Dosis-bepalende studies zijn niet verricht bij deze patiënten. De maximale dosis voor kinderen met nierinsufficiëntie (beginnende bij GFR < 30 ml/min.) is 15 mg amoxicilline + 3,75 mg clavulaanzuur / kg lichaamsgewicht. Het doseringsinterval is 12 uur bij een GFR-waarde van 30-10 ml/min en 24 uur bij een GFR-waarde van <10 ml/min.

Dosering bij hemodialyse patiënten

Volwassenen en jongeren

Hemodialyse patiënten krijgen iedere 24 uur 500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur. Ze krijgen deze dosis eveneens gedurende en aan het eind van de dialyse.

Kinderen

De volgende doseringsaanbevelingen zijn gebaseerd op theoretische overwegingen en farmacokinetische gegevens. Dosis-bepalende studies zijn niet verricht bij deze patiënten. Kinderen dient iedere 24 uur 15 mg amoxicilline + 3,75 mg clavulaanzuur toegediend te worden per kg lichaamsgewicht. Ze krijgen deze dosis ook gedurende en aan het eind van de dialyse.

Wijze van toediening

De afzonderlijke doses dienen met regelmatige tussenpozen gedurende de dag te worden ingenomen. Bij drie maal daagse toediening wordt inname met tussenpozen van 8 uur

aanbevelen.

Amoxicilline/clavulaanzuur dient te worden ingenomen bij het begin van de maaltijd om mogelijke gastro-intestinale problemen te verminderen.

Duur van de behandeling

In principe wordt Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 nog 3 tot 4 dagen toegediend na verbetering/afname van de symptomen.

Uit voorzorg is een therapie van tenminste 10 dagen geïndiceerd voor de behandeling van infecties met *streptococcus pyrogenes* om tegen late complicaties bescherming te bieden (bijv. acuut reuma, glomerulonefritis)

De behandelend arts zal per geval de duur van de behandeling bepalen. Deze behandeling dient niet langer dan 14 dagen te zijn zonder goedkeuring van de arts.

4.3 Contra-indicaties

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 dient niet te worden toegediend aan patiënten met een aangetoonde overgevoeligheid voor amoxicilline, clavulaanzuur, bètalactam-antibiotica (bijv. penicilline, cefalosporinen) of voor een van de hulpstoffen vanwege het risico op een anafylactische shock. Een nauwkeurige anamnese dient derhalve te worden gesteld met betrekking tot allergische reacties (bijv. na eerdere toediening van penicillinen of cefalosporinen) voordat met de behandeling begonnen wordt.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en bij patiënten bij wie een leverfunctiestoornis zich heeft voorgedaan tijdens een eerdere behandeling met dit geneesmiddel.

Bij patiënten met mononucleosis infectiosa (ziekte van Pfeiffer) en bij patiënten met lymfatische leukemie bestaat een verhoogde kans op exantheem. Derhalve dient Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 in geval van deze ziekten niet te worden toegepast bij gelijktijdig optredende bacteriële infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis dienen met uiterste voorzichtigheid behandeld te worden. Bij patiënten met aangetoonde lever- en nierfunctiestoornissen dient Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend. De functionele status van de lever en de nieren dient bij dergelijke patiënten regelmatig gecontroleerd te worden. Dit is vooral belangrijk bij oudere patiënten en bij kinderen met een mogelijke verminderde lever- en nierfunctie.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten (60 jaar en ouder), leverfunctietesten zijn geïndiceerd bij zulke patiënten (zie. Bijwerkingen).

Leverfunctieparameters dienen met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling tot en met 2 maanden na de behandeling. Indien deze parameters verslechteren gedurende de behandeling, dient stopzetting van de behandeling overwogen te worden.

Patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen met braken en diarree dienen niet te worden behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 aangezien

opname onvoldoende kan worden gegarandeerd. In dergelijke gevallen wordt een parenterale therapie aanbevolen.

Ernstige en incidenteel fatale gevallen van overgevoeligheid (anafylactische reacties) zijn opgetreden bij patiënten die met penicillinen behandeld werden. Deze reacties komen waarschijnlijk vaker voor bij patiënten met overgevoeligheid in de anamnese. De behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 dient onmiddellijk gestaakt te worden en vervangen door een andere geschikte behandeling. Behandeling van de symptomen van de anafylactische reactie, zoals onmiddellijke toediening van epinefrine, intraveneuze steroïden en behandeling van de respiratoire insufficiëntie, kan nodig zijn.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 dient met de nodige voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten met ernstige allergieën of astma aangezien het waarschijnlijk is dat dergelijke patiënten eerder zullen reageren met allergische reacties. Met de mogelijkheid van kruisresistentie met cefalosporinen dient rekening gehouden te worden.

In geval van ernstige en aanhoudende diarree moet de mogelijkheid van levensbedreigende pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door *Clostridium difficile* overwogen worden en indien dit niet weerlegd wordt, moet de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur gestopt worden en moeten gepaste maatregelen genomen worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek verminderen, zijn gecontra-indiceerd.

Aangezien amoxicilline in hoge concentraties bij kamertemperatuur in de urine in een blaascatheter kan neerslaan, dienen de openingen van de catheters met regelmatige tussenpozen gecontroleerd te worden. Patiënten met verminderde urine afscheiding kregen zelden kristallurie, voornamelijk als ze parenteraal werden behandeld.

Indien de dosering hoog is, dient vloeistofinname en urine uitscheiding op peil te worden gehouden, om de kans op vorming van amoxicilline-kristallen in de urine te verkleinen.

Bij langdurig gebruik kunnen zich - evenals bij andere breedspectrum antibiotica - superinfecties met resistente bacteriën of schimmels voordoen.

Behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur tijdens de zwangerschap kan in verband gebracht worden met een verhoogd risico op necrotiserende enterocolitis bij neonaten (zie rubriek 4.6).

Bij langdurig gebruik zijn regelmatige controle van de nier- en leverfuncties en hematologische studies aangewezen.

Amoxicilline/clavulaanzuur dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia, aangezien er zelden een verlenging van de protrombinetijd is waargenomen.

Bij convulsies dient de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur gestaakt te worden. Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 bevat 0,16 mmol (6 mg) kalium per 5 ml. Met een kaliumhoeveelheid van meer dan 1 mmol per dosis dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die een gereguleerd kalium dieet volgen.

In geval van fenyketonurie dient men er rekening mee te houden dat Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 de zoetstof aspartaam bevat (1

dosis bevat 4.77 mg phenylalanine/5 ml). Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz tablet 500/125 bevat geen aspartaam. Deze zijn beschikbaar voor gebruik bij patiënten met fenyketonurie.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antibiotica of chemotherapeutica

Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 dient niet te worden gecombineerd met bacteriostatische chemotherapeutica / antibiotica (zoals tetracyclines, macroliden, sulfonamiden of chlooramfenicol) aangezien in vitro een antagonistisch effect is waargenomen.

Probenecide

Gelijktijdige toediening van probenecide kan leiden tot verhoogde en langer aanhoudende serum- en galconcentraties van amoxicilline door een remming van de renale excretie. Dit heeft echter geen effect op de uitscheiding van clavulaanzuur.

Diuretica

Diuretica versnellen de uitscheiding van amoxicilline/clavulaanzuur. Dit leidt tot een vermindering van de serumconcentraties van het werkzame bestanddeel.

Allopurinol

Gelijktijdige toediening van allopurinol gedurende therapie met Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 kan allergische huidreacties opwekken.

Digoxine

Een verhoogde absorptie van digoxine is mogelijk bij gelijktijdige toediening van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25.

Disulfiram

Amoxicilline/Clavulaanzuur suspensie 125/31,25 dient niet tegelijk met disulfiram gebruikt te worden.

Anticoagulantia

Bij een gelijktijdige toediening van Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 en anticoagulantia uit de coumarine klasse kan een neiging tot bloeden worden versterkt.

Methotrextaat

Een interactie tussen amoxicilline en methotrextaat, met methotrextaat-toxiciteit tot gevolg is gemeld (bijv. myelosuppressie en muscotitis).

Venlafaxine

Gelijktijdig gebruik van venlafaxine kan het risico op het serotoninesyndroom vergroten.

Hormonale contraceptiva

In zeldzame gevallen kan amoxicilline een negatief effect hebben op de werking van hormonale contraceptiva (de pil). Het is daarom raadzaam om aanvullende niet-hormonale contraceptieve maatregelen te nemen.

Diarree kan de absorptie van andere geneesmiddelen verminderen en daarmee hun werking negatief beïnvloeden.

Gedwongen diurese kan leiden tot een vermindering van serumconcentraties door een verhoogde eliminatie van amoxicilline.

Involed op resultaten van diagnostische laboratorium-testen

Niet-enzymatische methoden voor de bepaling van het suikergehalte in de urine kunnen vals positieve resultaten opleveren. De urobilinogeen-test kan op dezelfde wijze beïnvloed worden.

Bij zwangere vrouwen die behandeld werden met ampicillinen werd een voorbijgaande vermindering van estriol en conjugaten waargenomen. Dit effect kan ook mogelijk zijn bij amoxicilline/clavulaanzuur.

Bij patiënten die piperacilline/tazobactam kregen, zijn meldingen gemaakt van vals-positieve testresultaten bij de Platelia *Aspergillus* EIA test (Bio-Rad Laboratories GmbH). Dit verschijnsel is ook mogelijk bij andere penicillinen. Deze test dient met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden bij patiënten die penicillinen krijgen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Na toediening van amoxicilline/clavulaanzuur aan zwangere vrouwen, zijn geen schadelijke effecten waargenomen voor de zwangerschap of gezondheid van de foetus/neonaat.

Echter, een enkele studie bij vrouwen met voortijdige scheuring van het amnion liet zien dat profylactische behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur geassocieerd kan worden met een toegenomen risico op necrolytische enterocolitis in pasgeborenen.

Uit voorzorg dient Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 alleen gebruikt te worden tijdens de zwangerschap indien naar de mening van de behandelend arts de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

Beide substanties bereiken via de placenta het embryo/de foetus en worden uitgescheiden in de moedermelk. Diarree en kolonisatie van het slijmvlies door schimmels kunnen zich dientengevolge voordoen bij zuigelingen, zodat het in sommige gevallen noodzakelijk is de borstvoeding te beëindigen. Er dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van sensibilisatie.

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.

In op zichzelf staande gevallen zijn bijwerkingen waargenomen (zie ook rubriek bijwerkingen) waarbij patiënten onbekwaam werden om actief deel te nemen aan het verkeer, om machines te bedienen en om te werken zonder passende voorzorgsmaatregelen te nemen vanwege onvastheid (bijv. anafylactische shock, convulsies).

4.8 Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak (> 1/100, <1/10)

Langdurig en herhaald gebruik van het preparaat kan resulteren in superinfecties en kolonisaties met resistente organismen of schimmels.

Zelden (>1/10000, <1/1000)

aseptische meningitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden (>1/10000, <1/1000)

Trombocytose, hemolytische anemie

Zeer zelden (< 1/10000)

Veranderingen in de bloedbeeld in de vorm van leucopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, pancytopenie, anemie of myelo-suppressie en het langer aanhouden van bloedingen en verlenging van de protrombine-tijd zijn waargenomen in op zichzelf staande gevallen. Deze manifestaties zijn omkeerbaar na beëindiging van de therapie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden (>1/10000, <1/1000)

Blaarvormende of schilfervormende huidreacties (bijv. erytheem multiforme exsudativum, Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse) zijn gerapporteerd in zeldzame gevallen.

In zeldzame gevallen zijn ernstige allergische reacties (zie rubriek 4.4) als gevolg van sensibilisatie voor de 6-amino-penicillaangroep waargenomen, bijv. in de vorm van koorts, eosinofilie, angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem), laryngaal oedeem, serum aandoeningen, allergische vasculitis of nefritis.

Een antigeen associatie kan bestaan tussen schimmels en penicilline, zodat bij patiënten met mycosen, reacties, gelijk aan die waargenomen na hernieuwd contact, niet kunnen worden uitgesloten, zelfs niet na de eerste toediening van penicilline.

Alle gradaties van overgevoeligheidsreacties - inclusief anafylactische shock - zijn waargenomen, zelfs na orale toediening van penicillinen. Ernstige anafylactoïde reacties, die veel minder vaak voorkomen dan na intraveneuze of intramusculaire toediening, maken passende noodmaatregelen bij overeenkomstige gevallen noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Psychische stoornissen

Zeer zelden (< 1/10000)

Hyperactiviteit, angst, slapeloosheid, mentale verwarring en agressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden (< 1/10000)

Convulsies (zie rubriek 4.4), hoofdpijn.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak (> 1/100, <1/10)

Gastro-intestinale stoornissen in de vorm van maagpijn, misselijkheid (vaker voorkomend bij hogere doses), braken, meteorisme, zachte stoelgang of diarree kunnen soms voorkomen na inname van amoxicilline/clavulaanzuur. Deze stoornissen zijn meestal mild van aard en nemen vaak af gedurende of vlak na beëindiging van de therapie. Tolerantie kan worden verbeterd door inname van amoxicilline/clavulaanzuur bij de maaltijden.

Soms (> 1/1000, <1/100)

Dyspepsie

Zelden (>1/10000, <1/1000)

Intestinale candidiasis, hemorragische colitis.

Zeer zelden (< 1/10000)

Verkleuring van de tanden, dysgeusia, ontwikkeling van een zwarte tong, pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Vaak (> 1/100, <1/10)

matige verhoging van leverenzymen

Zelden (>1/10000, <1/1000)

Voorbijgaande hepatitis en cholestatische icterus. De symptomen/tekenen van een leverfunctiestoornis kunnen optreden gedurende of kort na behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur, maar worden in sommige gevallen niet opgemerkt tot enige weken na beëindiging van de therapie. Deze leverfunctiestoornissen komen voornamelijk voor bij mannelijke of oudere patiënten (60 jaar en ouder) en kunnen ernstig zijn.

Deze reacties zijn zelden gerapporteerd bij kinderen. Het risico op hepatische reacties neemt toe indien de duur van de behandeling langer is dan 14 dagen. In principe zijn ze reversibel. Echter in zeer zeldzame gevallen is een dodelijke afloop gerapporteerd, maar dit werd bijna altijd geassocieerd met ernstige primaire ziekten of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.

Huid-en onderhuidaandoeningen

Vaak (> 1/100, <1/10)

Exantheem en pruritus. De typische morbilliform exantheem verschijnt zo'n 5 tot 11 dagen na het begin van de therapie. De incidentie van exantheem is hoger bij patiënten met mononucleose en bij patiënten met lymfatische leukemie. Een onmiddellijk optredende urticariale reactie duidt meestal op een werkelijke penicilline allergie, de behandeling dient dan stopgezet te worden, dit geldt ook voor een volgende behandeling met bèta-lactam-antibiotica.

Ook kan enantheem soms voorkomen, met name in het gebied rond de mond. Een droge mond en stoornissen van de smaakzintuigen zijn mogelijk.

Nier-en urinewegaandoeningen

Zeer zelden (< 1/10000)

Interstitiële nefritis, kristallurie

Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen

Zelden (>1/10000, <1/1000)

Vaginale jeuk, geïrriteerdheid en afscheiding kunnen optreden.

4.9 Overdosering

a) symptomen bij vergiftiging

De symptomen na een overdosis komen grotendeels overeen met het profiel van de bijwerkingen (zie Bijwerkingen). Gastro-intestinale symptomen en stoornissen van de vocht- en elektrolytenbalans kunnen optreden. Kristallurie door amoxicilline is waargenomen en kan nierinsufficiëntie induceren.

b) behandeling van vergiftiging

Er bestaat geen specifieke antidotum tegen overdosering. De behandeling is symptomatisch en richt zich in het bijzonder op de water- en elektrolytenbalans. Toediening van actieve kool en maagspoeling zijn enkel nuttig bij extreme overdosering (> 250 mg/kg). In geval van ernstige nierinsufficiëntie kan Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz suspensie 125/31,25 via hemodialyse verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: bètalactam antibiotica; combinaties van penicillines, inclusief

bètalactamase-inhibitoren.
ATC code: JO1 CR 02

Amoxicilline

Amoxicilline is een bactericide semisynthetische amino-benzylpenicilline (p-hydroxy ampicilline) met als plaats van werking de bacteriële celwand. Amoxicilline remt de cross-linking tussen structuren van de celwand door binding aan transpeptidasen. De resulterende instabiliteit leidt tot de dood van de cel door lysis.

Clavulaanzuur

Clavulaanzuur is een natuurlijk product van *Streptomyces clavuligerus* en de structuur ervan lijkt op die van de penicilline kern. Het heeft zelf slechts een geringe antibacteriële activiteit maar het remt irreversibel chromosoom-gecodeerde bètalactamasen van de Richmond klassen II, IV en VI en plasmide-gecodeerde bètalactamasen van de Richmond klassen III en V.

Bij gelijktijdige toediening van clavulaanzuur en amoxicilline wordt de laatste beschermd tegen afbraak door bètalactamasen. De combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur is daarom werkzaam tegen tal van amoxicilline-resistente bacteriële stammen.

Breekpunten

De MIC-breekpunten worden uitgedrukt als amoxicilline concentraties. Bacteriën worden meestal als gevoelig beschouwd bij ≤ 4 µg/ml en als resistent bij ≥ 8 µg/ml, terwijl *M. catarrhalis* bètalactamase negatief als gevoelig wordt beschouwd bij $\leq 0,25$ µg/ml en als resistent bij $\geq 0,5$ µg/ml en *H. influenzae* bètalactamase negatief als gevoelig wordt beschouwd bij ≤ 2 µg/ml, *Str. Pneumoniae* wordt als gevoelig beschouwd voor amoxicilline/clavulaanzuur bij MIC-waarden ≤ 2 µg/ml en resistent bij ≥ 8 µg/ml.

Werkingspectrum van amoxicilline/clavulaanzuur:

Het voorkomen van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd verschillen voor bepaalde stammen 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
Gram-positieve aërobe micro-organismen <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-S)* <i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin-S) <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Gram-negatieve aërobe micro-organismen <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Anaëroben micro-organismen <i>Bacteroides fragilis</i>
Organismen voor wie verworven resistentie een probleem kan zijn
Gram-positieve aërobe micro-organismen <i>Streptococcus pneumoniae</i> *†
Gram-negatieve aërobe micro-organismen

<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Proteus vulgaris</i>
Inherent resistente organismen
Gram-positieve aërobe micro-organismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-R)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin-R)
Gram-negatieve aërobe micro-organismen
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia species</i>
<i>Chlamydophila species</i>
<i>Mycoplasma species</i>
<i>Rickettsia species</i>

* de activiteit is voldoende aangetoond in klinische studies
+ hoge resistentiecijfers zijn waargenomen in 1 of meer EU-landen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amoxicilline

De absolute biologische beschikbaarheid van amoxicilline is afhankelijk van de dosis en varieert ongeveer tussen de 72 en 94%. Bij doses variërend tussen 250 mg en 750 mg is de biologische beschikbaarheid (parameter AUC en/of teruggevonden hoeveelheid in urine) lineair proportioneel met de dosis. Bij hogere doses vermindert de mate van absorptie. Absorptie wordt niet beïnvloed door inname van voedsel. Pieksplasmaconcentraties verschijnen ongeveer 1 à 2 uur na toediening van amoxicilline. Het schijnbaar distributievolume varieert tussen ongeveer 0,3 en 0,4 l/kg en binding aan serumeiwitten bedraagt ongeveer 17 - 20 %. Amoxicilline passeert door de placenta-barrière en een klein gedeelte wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Amoxicilline wordt grotendeels via de nieren uitgescheiden (52 ± 15 % van een dosis in onveranderde vorm binnen 7 uur) en een klein gedeelte wordt uitgescheiden in de gal. Volledige klaring varieert tussen ongeveer 250 en 370 ml/min. De serum-halfwaardetijd in patiënten met een normale nierfunctie is ongeveer 1 uur (0,9 - 1,2 uur), in patiënten met een creatinineklaring variërende tussen de 10 en 30 ml/min bedraagt dit ongeveer 6 uur en bij anurie varieert het tussen de 10 en 15 uur. Na een éénmalige orale toediening van 500/125 mg amoxicilline/clavulaanzuur bedraagt de gemiddelde plasmadalwaarde van amoxicilline na 8 uur 0,3 mg/ml. De substantie kan door hemodialyse verwijderd worden.

Clavulaanzuur

De absolute biologische beschikbaarheid van clavulaanzuur van ongeveer 60 % verschilt duidelijk van persoon tot persoon. Absorptie wordt niet beïnvloed door inname van voedsel. Pieksconcentraties van clavulaanzuur treden op na ongeveer 1 à 2 uur. Het schijnbaar distributievolume bedraagt ongeveer 0,2 l/kg en de mate van binding aan serumeiwitten bedraagt ongeveer 22 %. Clavulaanzuur dringt door de placenta-barrière. Er zijn tot nu toe nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot uitscheiding in de moedermelk.

De substantie wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd (ongeveer 50 - 70 %) en ongeveer 40 %

wordt geëlimineerd door de nieren (18 - 38 % van de dosis in onveranderde vorm). De volledige klaring bedraagt ongeveer 260 ml/min. De serum-halfwaardetijd in patiënten met een intacte nierfunctie bedraagt ongeveer 1 uur, bij patiënten met een creatinineklaring variërende tussen de 20 en 70 ml/min bedraagt dit ongeveer 2,6 uur en bij anurie varieert het tussen de 3 en 4 uur. Na een éénmalige orale toediening van 500/125 mg amoxicilline/clavulaanzuur bedraagt de gemiddelde plasmadalwaarde van clavulaanzuur na 8 uur 0,08 mg/ml. De substantie kan door hemodialyse worden verwijderd.

Farmacologisch relevante interacties tussen amoxicilline en clavulaanzuur zijn tot dusverre niet waargenomen.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens wijzen niet op speciale risico's voor mensen, gebaseerd op conventionele studies naar herhaalde dosistoxiciteit en genotoxiciteit. Er zijn geen langdurige studies verricht om de mogelijke carcinogeniteit van amoxicilline en clavulaanzuur te beoordelen. De combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur was niet teratogeen bij ratten. Amoxicilline beïnvloedde de zwangerschapsperiode niet en toonde geen embryotoxische en teratogene effecten bij ratten en muizen. In een pre/postnatale studie met amoxicilline bij ratten was het gewicht van de blootgestelde ratten duidelijk lager in vergelijking met de controlegroep. Er zijn echter geen misvormingen of anomalieën waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur
tri-natrium citraat
aspartaam
talk
guar gom
siliciumdioxide
citroen
perzik-abrikoos
sinaasappelsmaakstof.

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.

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 verpakmateriaal bestaat uit:

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

Verpakking met 2 flacons van 6,75 gram poeder (voor de bereiding van 2 x 75 ml suspensie).

Verpakking met 2 flacons van 5,4 gram poeder (voor de bereiding van 2 x 60 ml suspensie).

Verpakking met 1 flacon met 9 gram poeder (voor de bereiding van 100 ml suspensie).

Verpakking met 1 flacon van 6,75 gram poeder (voor de bereiding van 75 ml suspensie).

Verpakking met 1 flacon van 5,4 gram poeder (voor de bereiding van 60 ml suspensie).

Verpakking met 1 flacon van 10,8 gram poeder (voor bereiding van 120 ml suspensie).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten hoeven in de handel te worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de suspensie:

Verwijder voorzichtig en volledig het beschermend membraan na openen van de flacon en voor reconstitutie van het product. Vul de flacon met kraanwater tot net onder de maatstreep en schud meteen goed. Voeg vervolgens precies tot de maatstreep kraanwater toe en schud opnieuw krachtig. De fles dient voor elk gebruik goed geschud te worden.

Voor 60 ml suspensie dient 57 ml water aan de 5,40 gram poeder te worden toegevoegd.

Voor 75 ml suspensie dient 71,25 ml water aan 6,75 gram poeder te worden toegevoegd.

Voor 100 ml suspensie dient 95 ml water aan de 9,00 gram poeder te worden toegevoegd.

Voor 120 ml suspensie dient 114 ml water aan 10,8 gram poeder te worden toegevoegd.

Na reconstitutie is de suspensie gebroken wit.

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

Sandoz B.V.
Postbus 10332
1301 AH Almere

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

RVG 21691

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

Datum van goedkeuring: 01 december 1997

Datum van laatste hernieuwing: 27 november 2005

10. DATUM VAN WIJZIGING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 13 februari 2009