1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline/Clavulaanzuur 500/100 PCH, poeder voor oplossing voor injectie 500/100 mg
Amoxicilline/Clavulaanzuur 1000/200 PCH, poeder voor oplossing voor injectie 1000/200 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amoxicilline/Clavulaanzuur 500/100 PCH
Elke flacon bevat 500 mg amoxicilline (als natriumzout) en 100 mg clavulaanzuur (als kaliumzout). Het natriumgehalte van 1 flacon bedraagt 1,7 mmol. Het kaliumgehalte van 1 flacon bedraagt 0,5 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Amoxicilline/Clavulaanzuur 1000/200 PCH
Elke flacon bevat 1000 mg amoxicilline (als natriumzout) en 200 mg clavulaanzuur (als kaliumzout). Het natriumgehalte van 1 flacon bedraagt 3,4 mmol. Het kaliumgehalte van 1 flacon bedraagt 1,0 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie
Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit kristallijn poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline/Clavulaanzuur PCH 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 celluliti
- 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 maagdarmstelsel
- 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

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

De dosering van amoxicilline/clavulaanzuur is afhankelijk van:
- de verwachte pathogenen en waarschijnlijke gevoeligheid voor antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4)
- de ernst en de locatie van de infectie
- de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt zoals hieronder aangegeven

Het gebruik van alternatieve formuleringen van amoxicilline/clavulaanzuur (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilline en/of verschillende ratio's van amoxicilline/clavulaanzuur) moet ook worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Deze amoxicilline/clavulaanzuur formulering geeft, wanneer het is voorgeschreven zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 3000 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dosering nodig is, wordt een andere intraveneuze formulering van amoxicilline/clavulaanzuur geadviseerd om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden.

De duur van de behandeling moet worden bepaald aan de hand van de reactie van de patiënt. Sommige infecties (bijv. osteomyelitis) vereisen een langere periode van behandeling. De behandeling mag niet langer dan 14 dagen worden voortgezet zonder evaluatie (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 ≥ 40 kg
Standaarddosering voor de behandeling van de in rubriek 4.1 beschreven infecties is 1000 mg/ 200 mg iedere 8 uur.

Dosering bij chirurgische profylaxe	Voor ingrepen die korter dan een uur duren is de aanbevolen dosering amoxicilline/clavulaanzuur 1000 mg/200 mg tot 2000 mg/ 200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie (Doseringen van 2000 mg/ 200 mg kunnen worden bereikt door gebruik te maken van andere intraveneuze formuleringen van amoxicilline/clavulaanzuur) Voor ingrepen die langer dan 1 uur duren is de aanbevolen dosering amoxicilline/clavulaanzuur 1000 mg/200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie, met maximaal 3 vervolgdoseringen van 1000 mg/200 mg in 24 uur Duidelijke klinische tekenen van een infectie tijdens een operatie vereisen postoperatief een gebruikelijke intraveneuze of orale behandeling

Kinderen < 40 kg
Aanbevolen dosering:
- *kinderen van 3 maanden en ouder:* 25 mg/5 mg per kg iedere 8 uur
- *kinderen jonger dan 3 maanden of met een lichaamsgewicht van minder dan 4 kg*: 25 mg/5 mg per kg iedere 12 uur

Ouderen
Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis
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	Startdosering van 1000 mg/200 mg gevolgd door tweemaal daags 500 mg/100 mg
CrCl < 10 ml/min	Startdosering van 1000 mg/200 mg gevolgd door iedere 24 uur 500 mg/100 mg
Hemodialyse	Startdosering van 1000 mg/200 mg gevolgd door iedere 24 uur 500 mg/100 mg, plus een dosering van 500 mg/ 100 aan het einde van de dialyse (als de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur afgenomen zijn)

Kinderen < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg per kg iedere 12 uur
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg per kg iedere 24 uur

Hemodialyse	25 mg/5 mg per kg iedere 24 uur, plus een dosering van 12,5 mg/ 2,5 aan het einde van de dialyse (als de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur afgenomen zijn)

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

Wijze van toediening
Amoxicilline/Clavulaanzuur PCH is voor intraveneus gebruik.

Amoxicilline/Clavulaanzuur PCH kan worden toegediend ofwel via een langzame intraveneuze injectie gedurende 3 of 4 minuten rechtstreeks in een ader of via een infuus gedurende 30 tot 40 minuten.

Amoxicilline/Clavulaanzuur PCH is niet geschikt voor intramusculaire toediening.

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen voor één van de penicilline-antibiotica 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 anafylactoïde 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/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 ademhalingssymptomen. 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 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 er besmettelijke mononucleosis wordt vermoed, aangezien het voorkomen van een morbilliforme rash in verband is gebracht met dit ziektebeeld na het gebruik van amoxicilline.

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

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

Wanneer bij aanvang van de behandeling een koortsig gegeneraliseerd erythema optreedt in samenhang met pustula dan kan dit een symptoom zijn van een acute gegeneraliseerde met exantheem gepaard gaande pustulosis (AGEP) (zie rubriek 4.8). Als deze reactie optreedt, moet onmiddellijk de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur 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 preëxistente pathologie, of patiënten die naast amoxicilline/clavulaanzuur ook potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.8).

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

Een regelmatige controle van orgaansysteemfuncties, waaronder nier-, lever en hematopoïetische functie, wordt aangeraden tijdens langdurige behandeling.

Een verlenging van de protrombinetijd is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur gebruikten. Indien tegelijkertijd anticoagulantia worden voorgeschreven dient een nauwkeurige controle plaats te vinden. Een aanpassing van de dosering van orale anticoagulantia kan nodig zijn om het gewenste antistollingsniveau te 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 PCH 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 500/100 PCH
Dit geneesmiddel bevat 39,1 mg natrium per flacon, equivalent aan 1,96% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (0,5 mmol) kalium per flacon, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

Amoxicilline/Clavulaanzuur 1000/200 PCH
Dit geneesmiddel bevat 78,2 mg natrium per flacon, equivalent aan 3,91% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassen.
Dit geneesmiddel bevat 1 mmol kalium per flacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten met een gecontroleerd kaliumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Mycofenolaatmofetil
Bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen, is na het starten met de orale toediening van amoxicilline en clavulaanzuur een afname van de dalspiegel van de actieve metaboliet mycofenolzuur (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 preterme, premature ruptuur van de foetale membraan werd gemeld dat profylactische behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur in verband kan worden gebracht met en 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 zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (zoals allergische reacties, duizeligheid of toevallen), die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en braken.

De bijwerkingen verkregen uit klinische studies en postmarketingactiviteiten met amoxicilline/clavulaanzuur, zijn hieronder vermeld ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥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	niet bekend
Hemolytische anemie	niet bekend
Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd[1]	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen[10]	
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
Hartaandoeningen	
Kounis-syndroom	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 onderhuidaandoeningen[7]	
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[2] (AGEP)	Niet bekend
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Niet bekend
Lineaire IgA ziekte	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Interstitiële nefritis	Niet bekend
Kristalurie (waaronder acuut nierletsel)[8]	Niet bekend

[1] Zie rubriek 4.4
[2] Zie rubriek 4.4
[3] Op de injectieplaats
[4] Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorragische 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 inactiveert 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.

EUCAST breekpunten
De MIC (Minimale Inhiberende Concentratie)-breekpunten voor amoxicilline/clavulaanzuur zijn die van European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (versie 13.0, 01-01-2023).

Pathogeen	MIC breekpunt (mg/l)	
	Gevoelig	**Resistent**
Enterobacterales	≤ 8[1]	> 8[1]
Staphylococcus spp.	Opmerkingen [2, 3, 4]	Opmerkingen [2, 3, 4]
Enterococcus spp.[5]	≤ 4[1, 6]	> 8[1, 6]
Streptokokkengroepen A, B, C en G[7]	Opmerking [8]	Opmerking [8]
Viridans-streptokokkengroep[7]	Opmerkingen [9, 10]	Opmerkingen [9, 10]
Streptococcus pneumonia (iv)[7]	Opmerkingen [11, 12]	Opmerkingen [11, 12]
Haemophilus influenza (iv)	≤ 2[1]	> 2[1]
Moraxella catarrhalis	≤ 1[1]	> 1[1]
Pasteurella spp.	≤ 1[1]	> 1[1]
Burkholderia pseudomallei	≤ 0,001[1]	> 8[1]
FK-FD (Non-species gerelateerd) breekpunten	≤ 2[1]	> 8[1]

[1] Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie clavulaanzuur vastgesteld op 2 mg/l

[2] De meeste *S. aureus* produceren penicillinase en sommige zijn resistent tegen meticilline. Elk mechanisme maakt ze resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Isolaten die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine kunnen worden gerapporteerd als gevoelig voor alle penicillines. Isolaten die resistent zijn tegen benzylpenicilline maar gevoelig zijn voor cefoxitine, zijn gevoelig voor β-lactam β-lactamaseremmercombinaties, de isoxazolylpenicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Voor middelen die oraal worden toegediend, moet ervoor worden gezorgd dat er voldoende blootstelling op de plaats van infectie wordt bereikt. Isolaten die resistent zijn tegen cefoxitine zijn resistent tegen alle penicillines

[3] De meeste stafylokokken produceren penicillinase en sommige zijn resistent tegen meticilline. Elk mechanisme maakt ze resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Geen enkele momenteel beschikbare methode kan de productie van penicillinase betrouwbaar detecteren in alle stafylokokkenstammen, maar meticillineresistentie kan worden opgespoord met cefoxatine zoals beschreven

[4] Ampicillinegevoelige *S. saprophyticus* is *mecA*-negatief en gevoelig voor amoxicilline (zonder of met een bètalactamaseremmer)

[5] Aminopenicillinebreekpunten bij enterokokken zijn gebaseerd op intraveneuze toediening. Bij orale toediening zijn de breekpunten alleen relevant voor urineweginfecties

[6] Bij *E. faecalis* wordt gevoeligheid voor amoxicilline (met en zonder bètalactamaseremmer) verwacht als fenotype, terwijl bij *E. faecium* resistentie vaak voorkomt. Isolaten die resistent zijn tegen ampicilline kunnen worden gerapporteerd als resistent tegen amoxicilline (met of zonder remmer). Voor *E. faecalis* die resistent is tegen ampicilline met disk diffusie, bevestig dit met een MIC-test

[7] De toevoeging van een bètalactamaseremmer voegt geen klinisch voordeel toe

[8] De gevoeligheid van de streptokokkengroepen A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid uit de gevoeligheid voor benzylpenicilline (andere indicaties dan meningitis) met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolylpenicillines voor streptokokkengroep B, waarvoor therapie met een van deze middelen als ontoereikend wordt beschouwd

[9] Benzylpenicilline (MIC of disk diffusie) kan worden gebruikt om te screenen op bètalactamresistentie bij streptokokken uit de viridansgroep. Isolaten die zijn gecategoriseerd als screen-negatief kunnen worden gerapporteerd als gevoelig voor bètalactammiddelen waarvoor

klinische breekpunten zijn vermeld (inclusief die met "Opmerking"). Isolaten die zijn gecategoriseerd als screen-positief moeten worden getest op gevoeligheid voor individuele agentia of als resistent worden gerapporteerd

[10] Voor benzylpenicillinescreen-negatieve isolaten kan de gevoeligheid worden afgeleid uit benzylpenicilline of ampicilline. Voor benzylpenicillinescreen-positieve isolaten wordt de gevoeligheid afgeleid van ampicilline

[11] De oxacilline 1 µg disk diffusiescreeningtest of een benzylpenicilline MIC-test wordt gebruikt om bètalactamresistentiemechanismen uit te sluiten. Wanneer de screening negatief is (diameter oxacillinezone ≥ 20 mm of benzylpenicilline MIC ≤ 0,06 mg/l) kunnen alle bètalactammiddelen waarvoor klinische breekpunten beschikbaar zijn, inclusief die met "Opmerking", zonder verder onderzoek als gevoelig worden gemeld

[12] Gevoeligheid afgeleid van ampicilline (andere indicaties dan meningitis)

De prevalentie van verworven 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 pneumophilia* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia*
Andere micro-organismen
Chlamydia trachomatis *Chlamydophylia pneumonia* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Een natuurlijke tussenvorm van gevoeligheid bij het afwezig zijn van een verworven resistentiemechanisme £ Alle meticilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen amoxicilline-clavulaanzuur § Alle stammen met resistentie tegen amoxicilline die niet wordt veroorzaakt door bètalactamasen 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 1000 mg/200 mg intraveneuze bolusinjectie staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde (±SD) farmacokinetische parameters *intraveneuze bolusinjectie*	
Toegediende dosis	Amoxicilline

	Dosis	Gemiddelde piekserumconc. (µg/ml)	T 1/2 (uur)	AUC (uur.mg/l)	Urinair herstel (%, 0 to 6 uur)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Clavulaanzuur				
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
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).

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 uitgeademde 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 250 mg/125 mg of 500 mg/125 mg tabletten. In diverse studies is aangetoond dat de uitscheiding via de urine 50-85% bedraagt voor amoxicilline en 27-60% voor clavulaanzuur in een periode van 24 uur. Het grootste gedeelte van het clavulaanzuur wordt uitgescheiden binnen de eerste 2 uur na toediening.

Gelijktijdig gebruik van probenecide vertraagt de amoxicilline-uitscheiding maar niet de uitscheiding via de nieren van clavulaanzuur (zie rubriek 4.5).

Leeftijd
De halfwaardetijd van amoxicilline is bij jonge kinderen van rond de 3 maanden tot 2 jaar oud vergelijkbaar met die bij oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (met inbegrip van premature pasgeborenen) moet in de eerste levensweek niet vaker dan tweemaal daags worden toegediend vanwege de nog niet volledig ontwikkelde renale klaring. Aangezien oudere patiënten eerder een verminderde nierfunctie zullen hebben, dient men voorzichtig te zijn bij het kiezen van een dosering en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te controleren.

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.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig uit onderzoek, gebaseerd op studies naar 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 of met de componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Amoxicilline/Clavulaanzuur PCH mag niet worden toegevoegd aan aminozuur-oplossingen, vetemulsies, bloed en glucose-oplossingen.

Amoxicilline/Clavulaanzuur PCH is minder stabiel in infusies die dextran of bicarbonaat bevatten. Om deze reden moet gereconstitueerde oplossing niet toegevoegd worden aan deze infusies, maar kan geïnjecteerd worden in een druppelinfuus gedurende een periode van 3 tot 4 minuten.

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

In enkele gevallen kan bij menging met een lidocaïne-oplossing een troebeling optreden. Geadviseerd wordt de oplossing dan niet te gebruiken.

6.3 Houdbaarheid

Amoxicilline/Clavulaanzuur 500/100 PCH
Poeder: 2 jaar

Amoxicilline/Clavulaanzuur 1000/200 PCH
Poeder: 3 jaar

Gereconstitueerde oplossing voor injectie: 15 minuten
Gereconstitueerde oplossing voor infusie: 60 minuten
Vanuit een microbiologisch oogpunt, behalve als de reconstitutie methode het risico op microbiële contaminatie bevat, dient de injectie en infusieoplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de originele verpakking.
Bewaarcondities na reconstitutie: bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amoxicilline/Clavulaanzuur 500/100 PCH
Kleurloze, glazen injectieflacons van 10 en 20 ml, type II, met bromobutyl rubber stop en flip-off aluminium cap

Verpakking à 1 of 10 flacons

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur 1000/200 PCH
Kleurloze, glazen injectieflacon van 20 ml, type II, met bromobutyl rubber stop en flip-off aluminium cap.
Verpakking à 1 of 10 flacons

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Reconstitutie dient te gebeuren onder aseptische condities. Voor de toediening dient de oplossing te worden geïnspecteerd op zichtbare deeltjes. De oplossing moet alleen gebruikt worden als deze helder en vrij van deeltjes is. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Amoxicilline/Clavulaanzuur PCH poeder voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie flacons zijn alleen geschikt voor eenmalig gebruik en niet geschikt voor meerdere doseringen.

Het bereiden van oplossingen voor intraveneuze injectie

Flacon	Water voor injectie Ph. Eur.	Volume na reconstitutie*	Concentratie na reconstitutie*
500/100 mg	10 ml	10,0 ml	50,0/10,0 mg/ml
500/100 mg	20 ml	20,2 ml	24,8/5,0 mg/ml
1000/200 mg	20 ml	20,25 ml	49,4/9,9 mg/ml

* gegevens gebaseerd op laboratoriumonderzoeken.

Water voor injectie (Ph. Eur.) is het normale oplosmiddel. Amoxicilline/Clavulaanzuur PCH moet worden opgelost in de juiste hoeveelheid oplosmiddel zoals vermeld in bovenstaande tabel, zodat een oplossing voor eenmalig gebruik ontstaat.

Tijdens reconstitutie kan al dan niet een voorbijgaande roze verkleuring optreden.
Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal gesproken kleurloos of hebben een variërende lichtgele kleur/strokleur.

Oplossingen voor intraveneuze injectie dienen binnen 15 minuten na oplossing te worden toegediend.

Het bereiden van oplossingen voor intraveneus infuus
Amoxicilline/Clavulaanzuur 500/100 PCH
Flacons van 500/100 mg worden verdund met 10 ml tot 20 ml water voor injecties. Als het product

opgelost is in water voor injecties kan het worden gemengd met de volgende oplossingen:
water voor injecties, fysiologisch zout, natriumlactaat 167 mmol/l, ringer-oplossing of hartmann-oplossing.

Oplossingen voor intraveneuze infusie dienen binnen 60 min. na bereiding te worden toegediend.
Tijdens reconstitutie kan al dan niet een voorbijgaande roze verkleuring optreden.
Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal gesproken kleurloos of hebben een variërende lichtgele kleur/strokleur.

Amoxicilline/Clavulaanzuur 1000/200 PCH
Flacons van 1000/200 mg worden verdund met 50 ml tot 100 ml water voor injecties of met de volgende oplossingen: fysiologisch zout, natriumlactaat 167 mmol/l, ringer-oplossing of hartmann-oplossing.

Oplossingen voor intraveneuze infusie dienen binnen 60 min. na bereiding te worden toegediend.
Tijdens reconstitutie kan al dan niet een voorbijgaande roze verkleuring optreden.
Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal gesproken kleurloos of hebben een variërende lichtgele kleur/strokleur.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 29421, poeder voor oplossing voor injectie 500/100 mg
RVG 27998, poeder voor oplossing voor injectie 1000/200 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 december 2003
Datum van laatste verlenging: 9 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 12 januari 2024

0823.23v.EV