

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 500 mg/ 50 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/100 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/200 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 2000 mg/200 mg, poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 500 mg amoxicilline als amoxicillinenatrium en 50 mg clavulaanzuur als kaliumclavulanaat.

Elke injectieflacon bevat 1000 mg amoxicilline als amoxicillinenatrium en 100 mg clavulaanzuur als kaliumclavulanaat.

Elke injectieflacon bevat 1000 mg amoxicilline als amoxicillinenatrium en 200 mg clavulaanzuur als kaliumclavulanaat.

Elke injectieflacon bevat 2000 mg amoxicilline als amoxicillinenatrium en 200 mg clavulaanzuur als kaliumclavulanaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

500 mg/50 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

1000 mg/100 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder voor oplossing voor injectie

1000 mg/200 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2000 mg/200 mg, poeder voor oplossing voor infusie

Poeder voor oplossing voor infusie

De injectieflacons bevatten een wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 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 maagdarmsstelsel
- 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.

De dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilline en/of verschillende ratio's van amoxicilline/clavulaanzuur) moet ook worden overwogen (zie rubrieken 4.4. en 5.1.).

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 500 mg/50 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/100 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 2000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor infusie geeft, wanneer het is voorgeschreven zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 6.000 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dosering amoxicilline nodig is, mag dat niet bereikt worden door het verhogen van de Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi dosering. Dit is om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie geeft, wanneer het is voorgeschreven zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 3.000 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dosering nodig is, wordt een andere intraveneuze formulering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi geadviseerd om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden.

De duur van de behandeling moet bepaald worden door de respons van de patiënt. Sommige infecties (bijv. Osteomyelitis) vereisen een langdurige behandeling. De behandeling mag niet langer duren dan 14 dagen zonder beoordeling (zie rubriek 4.4 bij langdurige behandeling).

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

Volwassenen en kinderen $\geq$ 40 kg

Voor de behandeling van de in rubriek 4.1 beschreven infecties:

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

Voor ernstige infecties kan de dosering verhoogd worden naar een maximum van 2000 mg/200 mg iedere 8 uur.

Dosering bij chirurgische profylaxe	Voor ingrepen die korter dan een uur duren is de aanbevolen dosering Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/100 mg tot 2.000 mg/ 200 mg toe te dienen bij de inductie van de anesthesie. Voor ingrepen die langer dan 1 uur duren is de aanbevolen dosering Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 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. Duidelijke symptomen van infecties tijdens de operatie zal een gebruikelijke intraveneuze of orale post-operatieve behandeling vereisen.
-------------------------------------	--

- 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 Fresenius Kabi 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 bereikt worden met een andere intraveneuze formulering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi). Voor ingrepen die langer dan 1 uur duren is de aanbevolen dosering Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/200 mg tot 2000 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 symptomen van infecties tijdens de operatie zal een gebruikelijke intraveneuze of orale post-operatieve behandeling vereisen.
-------------------------------------	---

Kinderen < 40 kg

Aanbevolen dosering:

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 500 mg/50 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
 Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/100 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 2000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor infusie

- 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

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

- 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.

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.

500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Bij patiënten met een creatinine klaring van minder dan 30 ml/min, wordt het gebruik van Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi formulering met een amoxicilline tot clavulaanzuur ratio van 10:1 niet aangeraden, aangezien doseringsaanpassingen niet mogelijk zijn. Bij deze patiënten worden Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi formulering aanbevolen met een amoxicilline/clavulaanzuur ratio van 5:1.

2000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 2000 mg/200 mg mag alleen gebruikt worden bij patiënten met een creatinine klaring van minder dan 30 ml/min voor chirurgische profylaxe wanneer het gegeven dient te worden in 1 infuus.

1000 mg/200 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

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)

Verminderde leverfunctie

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

Wijze van toediening

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi is voor intraveneus gebruik.

500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg, 1000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie: Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 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.

2000 mg/ 200 mg poeder voor oplossing voor infusie: Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi moet worden toegediend via een intraveneus infuus gedurende 30 tot 40 minuten.

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi is niet geschikt voor intramusculaire toediening.

De behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi kan worden gestart door het gebruik van intraveneuze preparaten en worden voortgezet met een geschikte orale toedieningsvorm, zoals die geschikt geacht wordt voor de individuele patiënt.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), voor één van de pencilline antibiotica of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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 incidenteel dodelijke gevallen van overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische en ernstige bijwerkingen van de huid) zijn gemeld bij patiënten behandeld met penicillines. 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.

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 Fresenius Kabi 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.

Bij de aanbevolen dosering tot 1000 mg/100 mg iedere 8 uur kan deze formulering niet geschikt zijn voor de behandeling van penicilline-resistente *S. Pneumoniae*. Om dit pathogeen te behandelen is een dosering van tenminste iedere 12 uur 2000 mg/200 mg vereist.

Aangezien er specifieke gegevens beschikbaar zijn voor $T > MIC$ en aangezien vergelijkbare gegevens voor de orale formuleringen borderline zijn, is de formulering 1000 mg/200 mg (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 Fresenius Kabi worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor toekomstige behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi.

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 pre-existente pathologie, of patiënten die tevens gelijktijdig 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 gecontra-indiceerd.

Het geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitisyndroom (drug-induced enterocolitis syndrome [DIES]) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline 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 ademhalingsymptomen. Verdere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie omvatten. Er zijn ernstige gevallen geweest, waaronder progressie tot shock.

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 gebruiken. 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 Fresenius Kabi kan een non-specifieke binding veroorzaken van IgG en albumine aan de membranen van rode bloedcellen met als gevolg een vals-positieve Coombs-test.

Er zijn meldingen van vals-positieve testresultaten bij gebruik van de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test bij met amoxicilline/clavulaanzuur behandelde patiënten. Deze bleken later niet geïnfecteerd te zijn met *Aspergillus*. Kruisreacties met non-*Aspergillus* polysacchariden en 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.

500 mg/50 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Dit geneesmiddel bevat 31,5 mg (1,4 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per injectieflacon, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

1000 mg/100 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Dit geneesmiddel bevat 62,9 mg (2,7 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per injectieflacon, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

1000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Dit geneesmiddel bevat 62,9 mg (2,7 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat 39,3 mg (1,0 mmol) kalium per injectieflacon. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten met een kaliumarm dieet dient hiermee rekening gehouden te worden.

2000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 125,9 mg (5,5 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 6,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat 39,3 mg (1,0 mmol) kalium per injectieflacon. 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 amoxicillinebehandeling voorgeschreven krijgen. Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de protrombinetijd of de internationaal gestandaardiseerde ratio nauwkeurig gecontroleerd te worden na toevoegen of staken van amoxicilline. Bovendien kunnen doseringsaanpassingen van de orale anticoagulantia noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Methotrexaat

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

Probenecide

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

Mycofenolaat mofetil

Bij patiënten die mycofenolaat mofetil gebruiken werd in de dagen onmiddellijk na de start van orale amoxicilline met clavulaanzuur een afname van de dalspiegel van de actieve metaboliet mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% gemeld. De verandering van dalspiegels is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA- blootstelling. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantatiedysfunctie een wijziging in de dosering van Mycofenolaat mofetil Mylan 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 een toegenomen risico op enterocolitis necroticans bij neonaten. Het gebruik wordt afgeraden gedurende de zwangerschap, tenzij het door de arts noodzakelijk wordt geacht.

Borstvoeding

Beide stoffen worden in de moedermelk uitgescheiden (er is geen informatie bekend over de effecten van clavulaanzuur op de zuigeling). Als gevolg daarvan kunnen diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen optreden bij de zuigeling, waardoor de borstvoeding mogelijk gestaakt moet worden. Er 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 behandelende 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 postmarketing activiteiten met amoxicilline/clavulaanzuur, zijn hieronder vermeld ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

De frequenties van de bijwerkingen 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).

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Candidiasis van huid en slijmvliezen	Vaak
Overgroei van niet-gevoelige organismen	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Reversibele leukopenie (inclusief neutropenie)	Zelden
Trombocytopenie	Zelden
Reversibele agranulocytose	Niet bekend
Hemolytische anemie	Niet bekend
Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd ₁	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen¹⁰</i>	
Angioneurotisch oedeem	Niet bekend
Anafylaxie	Niet bekend
Serumziekte-achtig syndroom	Niet bekend
Vasculitis ten gevolge van overgevoeligheid	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Duizeligheid	Soms
Hoofdpijn	Soms
Convulsies ²	Niet bekend
Aseptische meningitis	niet bekend
<i>Hartaandoeningen</i>	
Kounis-syndroom	niet bekend
<i>Vasculaire aandoeningen</i>	
Tromboflebitis ³	Zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Diarree	Vaak
Misselijkheid	Soms
Braken	Soms
Indigestie	Soms
Antibiotica-geassocieerde colitis ⁴	Niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitisyndroom	niet bekend

Acute pancreatitis	niet bekend
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Stijgingen van ASAT- en/of ALAT-waarden ⁵	Soms
Hepatitis ⁶	Niet bekend
Cholestatische geelzucht ⁶	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen⁷</i>	
Rash	Soms
Pruritus	Soms
Urticaria	Soms
Erythema multiforme	Zelden
Stevens-Johnson syndroom	Niet bekend
Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend
Bulleuze exfoliatieve dermatitis	Niet bekend
geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Niet bekend
Lineaire IgA ziekte	niet bekend
Acute gegeneraliseerde met exantheem gepaard gaande pustulosis (AGEP) ⁹	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
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 ASAT- en/of ALAT-waarden bij patiënten waargenomen, die met een antibioticum uit de bèta-lactam-klasse 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 dermatuze 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

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

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

Maagdarmsstelselsymptomen kunnen symptomatisch behandeld worden, waarbij moet worden gelet op de water-/elektrolytenhuishouding.

Amoxicilline/clavulaanzuur kan via hemodialyse uit de circulatie verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van penicillines, inclusief bèta-lactamaseremmers;
ATC-code: J01CR02.

Werkingsmechanisme

Amoxicilline is een semisynthetisch penicilline (bèta-lactam-antibioticum), 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 bèta-lactamase geproduceerd door resistente bacteriën, vandaar dat amoxicilline alléén niet actief is tegen organismen, die deze bèta-lactamase produceren.

Clavulaanzuur is een bèta-lactam dat structureel verwant is aan penicillines. Het inactieveert sommige bètalactamase, 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).
) v13.0.

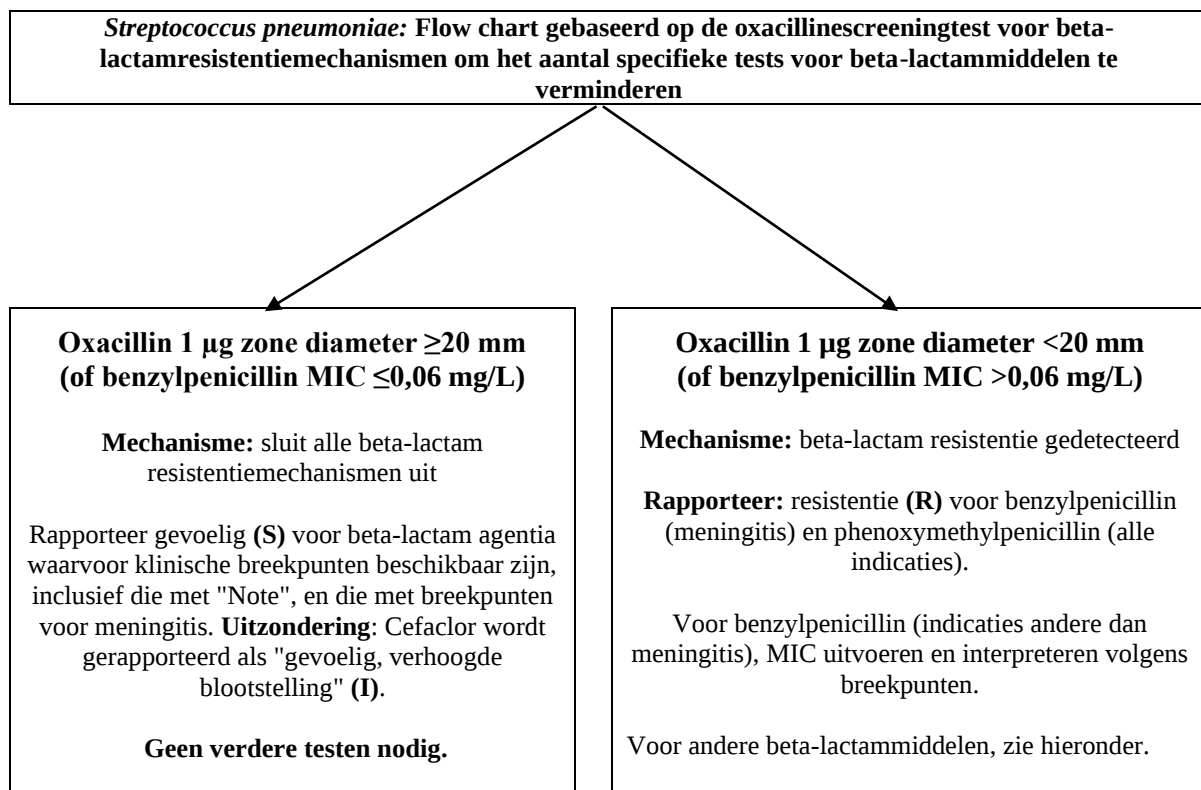
Organisme	Minimale remmende concentratie (MRC) (mg/L)		
	Gevoelig (S≤)		Resistent (R>)
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0,001 ¹		8 ¹
<i>Enterobacterales</i>	8 ¹		8 ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	4 ^{1,2}		8 ^{1,2}
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	2 ¹		2 ¹
<i>Kingella kingae</i>	Note ³		Note ³
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	1 ¹		1 ¹
<i>Pasteurella</i> spp.	1 ¹		1 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note ^{4,5,6}		Note ^{4,5,6}
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Note ⁷		Note ⁷
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Note ^{8,9}		Note ^{8,9}
Viridans group streptococci	Note ^{10,11}		Note ^{10,11}

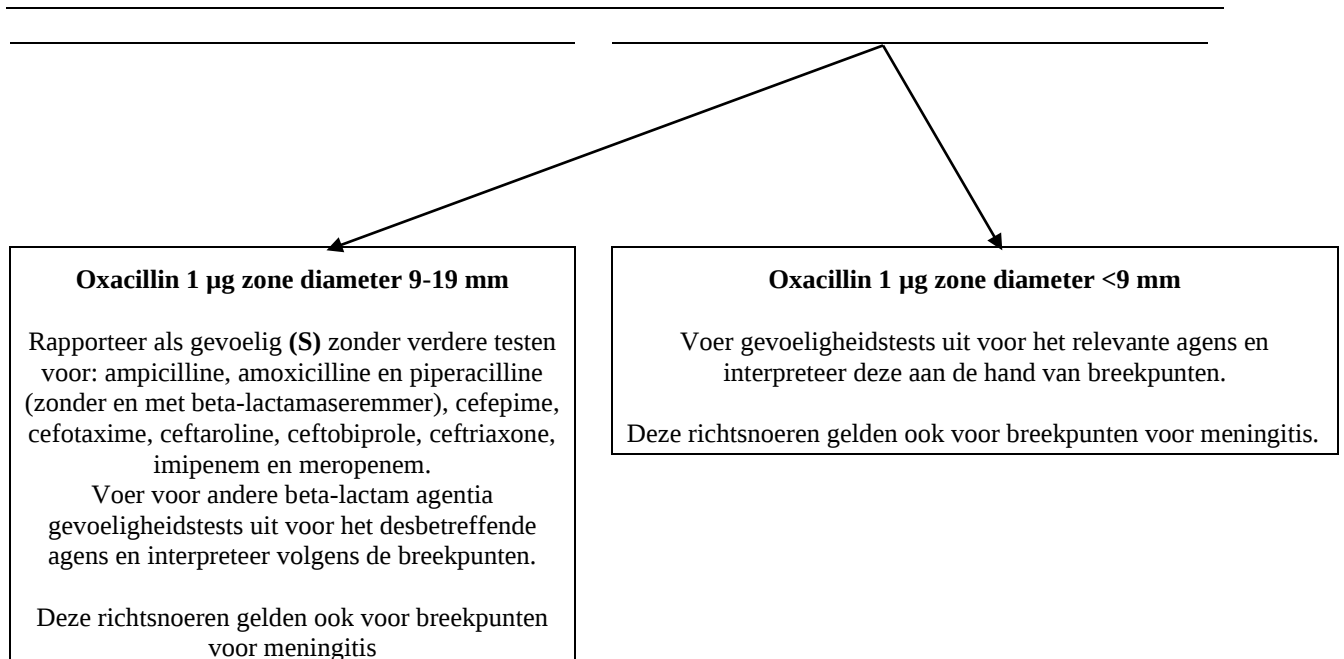
¹ Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie clavulaanzuur vastgesteld op 2 mg/l.

² Bij *E. faecalis* is gevoeligheid voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met en zonder beta-lactamaseremmer) het verwachte fenotype, terwijl bij *E. faecium* resistentie veel voorkomt. Isolaten die resistent zijn tegen ampicilline kunnen worden gerapporteerd als resistent tegen ampicilline, amoxicilline en piperacilline (met of zonder remmer). Voor *E. faecalis* die resistent zijn tegen ampicilline met disk diffusion, bevestig met een

MIC test

- 3 De intrinsieke activiteit van clavulaanzuur in *K. kingae* is zodanig dat het organisme wordt geremd door 2 mg/L clavulaanzuur. Daarom kunnen geen breekpunten voor amoxicilline-clavulaanzuur worden gegeven.
- 4 De meeste *S. aureus* produceren penicillinase en sommige zijn resistent tegen methicilline. Beide mechanismen maken hen resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Isolaten die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine kunnen gevoelig worden verklaard voor alle penicillines. Isolaten die resistent blijken voor benzylpenicilline maar vatbaar voor cefoxitine zijn gevoelig voor β -lactam β -lactamaseremmers, de isoxazolylicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Isolaten die resistent zijn tegen cefoxitine zijn resistent tegen alle penicillines.
- 5 De meeste coagulasenegatieve stafylokokken zijn penicillinaseproducenten en sommige zijn resistent tegen methicilline. Beide mechanismen maken hen resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Geen enkele momenteel beschikbare methode kan op betrouwbare wijze penicillinaseproductie bij alle soorten stafylokokken aantonen, maar met cefoxitine kan resistentie tegen methicilline worden aangetoond, zoals beschreven.
- 6 Ampicillinegevoelige *S. saprophyticus* zijn mecA-negatief en gevoelig voor ampicilline, amoxicilline en piperacilline (zonder of met een beta-lactamaseremmer).
7. De gevoeligheid van streptokokken groepen A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid van de gevoeligheid voor benzylpenicilline (met andere indicaties dan meningitis) met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolylicillines voor streptokokken groep B, behandeling met deze twee agentia wordt als inadequaat beschouwd.
- 8 De oxacilline 1 μ g disk diffusie screening test of een benzylpenicilline MIC test wordt gebruikt om beta-lactam resistentiemechanismen uit te sluiten. Wanneer de screening negatief is (oxacilline-inhibitiezone ≥ 20 mm, of benzylpenicilline MIC $\leq 0,06$ mg/L) kunnen alle beta-lactammiddelen waarvoor klinische breekpunten beschikbaar zijn, inclusief die met "Note", zonder verdere tests als vatbaar worden gerapporteerd, behalve voor cefaclor, dat, wanneer het wordt gerapporteerd, moet worden gerapporteerd als "vatbaar, verhoogde blootstelling" (I). Wanneer de screening positief is (oxacillinezone < 20 mm, of benzylpenicilline MIC $> 0,06$ mg/L), zie onderstaand schema.
- 9 Vatbaarheid afgeleid van ampicilline (andere indicaties dan meningitis).
- 10 Benzylpenicilline (MIC of disk diffusie) kan worden gebruikt om te screenen op beta-lactamresistentie bij viridansgroep streptokokken. Isolaten die als screen-negatief zijn gecategoriseerd, kunnen vatbaar worden verklaard voor beta-lactammiddelen waarvoor klinische breekpunten zijn vermeld (inclusief die met "Opmerking"). Isolaten die als screen-positief zijn aangemerkt, moeten worden getest op gevoeligheid voor afzonderlijke agentia of als resistent worden gerapporteerd.
- 11 Voor benzylpenicilline screen negatieve isolaten kan de gevoeligheid worden afgeleid uit benzylpenicilline of ampicilline. Voor benzylpenicilline positieve isolaten wordt de gevoeligheid afgeleid van ampicilline.





De prevalentie van resistentie kan voor de geselecteerde stammen geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie met betrekking tot resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij het behandelen van ernstige infecties. Indien nodig dient deskundig advies ingewonnen te worden als de lokale prevalentie van resistentie dusdanig is, dat het gebruik van het middel voor ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is.

Algemeen gevoelige stammen

Aerobe Gram-positieve micro-organismen

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticilline-gevoelig)£

Coagulase-negatieve-staphylococci (meticilline-gevoelig)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*1

Streptococcus pyogenes en andere bètahemolytische streptococci

Streptococcus viridans groep

Aerobe Gram-negatieve micro-organismen

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

<u>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> § <u>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Inherent resistente organismen</u> <u>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila psittaci</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ 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-lactamase zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur ¹ Deze formulering van amoxicilline/clavulaanzuur kan ongeschikt zijn voor de behandeling van <i>Streptococcus pneumoniae</i> die resistent zijn voor penicilline. (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 2.000 mg/200 mg intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde (+SD) farmacokinetische parameters					
<i>Intraveneuze infusie gedurende 30 min</i>					
Toegediende dosis	Amoxicilline				
	Dosis	Gemiddelde piekserum conc (µg/ml)	T 1/2 (uur)	AUC (u.mg/l)	Urine-uitscheiding (%; 0 to 6 u)
Amoxicilline					
AMX/CA 2000 mg/200 mg	2000 mg	108 ± 21	-	119 ± 10.6	74.7
Clavulaanzuur					
AMX/CA	200 mg	13.9 ± 2.8	-	18.2 ± 3.0	51.4

2000 mg/200 mg					
AMX - amoxicilline, CA - clavulaanzuur					

De farmacokinetische gegevens, die voor amoxicilline/clavulaanzuur zijn verkregen na de toediening aan groepen gezonde vrijwilligers als een 500 mg/100 mg of 1000 mg/200 mg bolus intraveneuze injectie, staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters					
<i>Bolus intraveneuze injectie</i>					
Toegepaste dosis	amoxicilline				
	Dosis	Gemiddelde piekserum-conc. (μ g/ml)	T 1/2 (uur)	AUC (u.mg/l)	Urine-uitscheiding (% 0 tot 6 u)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1.000 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 1.000 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).

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 uur na toediening van een enkelvoudige 500/100 mg of een enkelvoudige 1000/200 mg bolus intraveneuze injectie. 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Toxiciteitsstudies, waarbij herhaalde doseringen amoxicilline/clavulaanzuur werden toegediend bij honden 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 Fresenius Kabi mag niet worden gemengd met bloedproducten, met andere eiwitachtige vloeistoffen zoals proteïnehydrolysaten of met intraveneuze vetemulsies.

Indien gelijktijdig voorgeschreven met een aminoglycoside, mogen de antibiotica niet worden gemengd in de injectiespuit, de intraveneuze vloeistofcontainer of de infuustoedieningsset in verband met inactivering van het aminoglycoside onder deze omstandigheden.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi minder stabiel in infusen die glucose, dextranen of bicarbonaat. Gereconstitueerde oplossing dient dan ook niet aan dergelijke infusen toegevoegd te worden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar.

Gereconstitueerde oplossingen voor injectie dienen binnen 15 minuten na reconstitutie toegediend te worden.

De tijd tussen de start van de bereiding van de oplossing en het einde van het intraveneuze infuus mag niet meer dan 1 uur bedragen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de omdoos ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons van 15 ml (500 mg/50 mg), of 20 ml (1000 mg/200 mg), nominaal volume. Met een chloorbutylrubberen stop, aluminium cap en flip-off deksels verpakt in doosjes met 1, 5, 10 of 50 injectieflacons.

Kleurloze glazen injectieflacons van 50 ml (1000 mg/100 mg), of 100 ml (2000 mg/200 mg), nominaal volume. Met een chloorbutylrubberen stop, aluminium cap en flip-off deksels verpakt in doosjes met 1, 5, of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De gereconstitueerde/verdunde oplossing moet onder aseptische omstandigheden worden bereid. Vóór toediening moet de oplossing visueel geïnspecteerd worden op vaste deeltjes en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder is en vrij van partikels.

Het bereiden van oplossingen voor intraveneuze injectie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 500 mg/50 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie moet worden opgelost in 10 ml water voor injectie. Zo wordt ongeveer 10,5 ml oplossing voor eenmalig gebruik verkregen (47,6 mg/4,8 mg/ml). Tijdens het oplossen kan er een voorbijgaande roze verkleuring optreden, maar dit is niet altijd het geval. Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal gesproken kleurloos of hebben een lichte gelige kleur.

De gereconstitueerde Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi dient binnen 15 minuten na oplossing te worden toegediend.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg /100 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie moet worden opgelost in 20 ml water voor injecties. Zo wordt ongeveer 20,9 ml oplossing voor eenmalig gebruik verkregen (47,8 mg/4,8 mg/ml). Tijdens het oplossen kan er een voorbijgaande roze verkleuring optreden, maar dit is niet altijd het geval. Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal gesproken kleurloos of hebben een lichte gelige kleur.

De gereconstitueerde Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi dient binnen 15 minuten na oplossing te worden toegediend.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg /200 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie moet worden opgelost in 20 ml water voor injecties. Zo wordt ongeveer 20,9 ml oplossing voor eenmalig gebruik verkregen (47,8 mg/9,6 mg/ml). Tijdens het oplossen kan er een voorbijgaande roze verkleuring optreden, maar dit is niet altijd het geval. Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal gesproken kleurloos of hebben een lichte gelige kleur.

De gereconstitueerde Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi dient binnen 15 minuten na oplossing te worden toegediend.

2000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 2000 mg/200 mg is niet geschikt voor een bolus injectie.

Toediening moet geschieden via intraveneuze infusie.

Bereiding van oplossing voor intraveneuze infusie

500 mg/50 mg, 1000 mg/100 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Reconstitueer de Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi zoals beschreven onder het kopje “Het bereiden van oplossingen voor intraveneuze injectie”. De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden toegevoegd aan 50 ml 9 mg/ml (0,9%) NaCl oplossing infusievloeistof via een minizak of een buret in de infuusset. De 1000mg/100 mg formulering kan verdund worden in de injectieflacon.

2000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 2000 mg/200 mg dient gereconstitueerd te worden in 20 ml water voor injecties (dit is het minimale volume). Tijdens het oplossen kan er een voorbijgaande roze verkleuring optreden, maar dit is niet altijd het geval. Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal gesproken kleurloos of hebben een lichte gelige kleur. Aan de gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk 100 ml 9 mg/ml (0,9%) NaCl oplossing te worden toegevoegd. Of, als alternatief, dient de gereconstitueerde oplossing toegevoegd te worden via een minizak of een buret in de infuusset aan 100 ml 9 mg/ml (0,9%) NaCl oplossing.

1000 mg/200 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Reconstitueer de Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 1000 mg/200 mg zoals beschreven onder het kopje “Het bereiden van oplossingen voor intraveneuze injectie”. De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden toegevoegd aan 100 ml 9 mg/ml (0,9%) NaCl oplossing infusievloeistof via een minizak of een buret in de infuusset.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi is niet geschikt voor meervoudige dosering.

Vernietig alle niet gebruikte oplossing.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

Fresenius Kabi Nederland B.V

Amersfoortseweg 10 E

3712BC Huis ter Heide

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

RVG 112796 (500 mg/50 mg)
RVG 112797 (1000 mg/100 mg)
RVG 112798 (1000 mg/200 mg)
RVG 112799 (2000 mg/200 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 maart 2014
Datum van hernieuwing van de vergunning: 9 januari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1: 5 juli 2023