Augmentin

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Augmentin 500 mg/125 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg amoxicilline onder vorm van amoxicillinetrihydraat en 125 mg clavulaanzuur onder vorm van kaliumclavulanaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale, tablet met de inscriptie “AC” en een breukstreep op een zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Augmentin is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- acute bacteriële sinusitis (correct gediagnosticeerd)
- acute otitis media
- acute exacerbaties van chronische bronchitis (correct gediagnosticeerd)
- community-acquired pneumonie
- cystitis
- pyelonefritis
- infecties van huid en weke delen, in het bijzonder cellulitis, dierenbeten, een ernstig dentaal abces met een zich uitbreidende cellulitis
- infecties van botten en gewrichten, in het bijzonder osteomyelitis.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De doseringen worden uitgedrukt in hoeveelheid amoxicilline/clavulaanzuur, met uitzondering van de doseringen die worden uitgedrukt per individuele component.

De dosering van Augmentin die gekozen wordt om een individuele infectie te behandelen dient rekening te houden met:

- de verwachte pathogenen en hun waarschijnlijke gevoeligheid voor antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4)
- de ernst en locatie van de infectie
- de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt zoals hieronder aangegeven.

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

Bij volwassenen en kinderen ≥ 40 kg geeft deze Augmentin-formulering, wanneer ze wordt toegediend zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 1.500 mg amoxicilline en 375 mg clavulaanzuur. Bij kinderen < 40 kg geeft deze Augmentin-formulering, wanneer ze wordt toegediend zoals hieronder geadviseerd, een maximale dagelijkse dosering van 2.400 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dagelijkse dosering van amoxicilline nodig is, wordt geadviseerd een andere formulering van Augmentin te kiezen om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg
Driemaal daags één 500 mg/125 mg tablet

Kinderen < 40 kg
20 mg/5 mg/kg/dag tot 60 mg/15 mg/kg/dag in drie afzonderlijke deeldoseringen.

Kinderen kunnen worden behandeld met Augmentin tabletten of suspensie.

Aangezien de tabletten niet kunnen worden verdeeld, mogen kinderen die minder dan 25 kg wegen, niet worden behandeld met Augmentin tabletten.

De onderstaande tabel toont de ontvangen dosering (mg/kg lichaamsgewicht) bij kinderen die 25 kg tot 40 kg wegen, bij toediening van één enkele tablet van 500 mg/125 mg.

Lichaamsgewicht [kg]	40	35	30	25	Aanbevolen eenheids-dosis [mg/kg lichaamsgewicht] (zie hoger)
Amoxicilline [mg/kg lichaamsgewicht] per eenheidsdosis (1 filmomhulde tablet)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Clavulaanzuur [mg/kg lichaamsgewicht] per eenheidsdosis (1 filmomhulde tablet)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Kinderen van 6 jaar en jonger of die minder dan 25 kg wegen, worden bij voorkeur behandeld met Augmentin-suspensie.

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

Ouderen
Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

Verminderde nierfunctie
De doseringsaanpassingen zijn gebaseerd op het maximaal aanbevolen amoxicillinegehalte.
Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten die een creatinineklaring (CrCl) hebben groter dan 30 ml/min.

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

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

Kinderen < 40 kg

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

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

Wijze van toediening
Augmentin is voor oraal gebruik.

Augmentin moet bij de maaltijd worden toegediend om het risico op gastro-intestinale intolerantie te beperken.

De behandeling kan parenteraal worden gestart zoals beschreven in de SPK van de Augmentin IV formulering en worden voortgezet met een orale toedieningsvorm.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor de penicillines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en 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 fatale overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylactoïde en ernstige cutane bijwerkingen) 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. 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 inname 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. Wanneer er zich een allergische reactie voordoet, dient de behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur onmiddellijk te 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 Augmentin is niet geschikt wanneer er een groot 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. Deze formulering dient niet te worden gebruikt in de behandeling van penicilline- resistente *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 indien er een 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 de behandeling met Augmentin onmiddellijk worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor toekomstige behandeling met amoxicilline.

Bij patiënten met tekenen van een verminderde leverfunctie moet amoxicilline/clavulaanzuur met voorzichtigheid worden toegediend (zie rubrieken 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 naast Augmentin ook potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.8).

Antibiotica-geassocieerde colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen met inbegrip van 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 onderhouden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

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

Bij patiënten met een afgenomen urineproductie is in zeer 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. Blaaskatheters 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 Augmentin 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 polyfuranosen zijn gemeld met de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Vandaar dat positieve testresultaten bij met amoxicilline/clavulaanzuur behandelde patiënten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd en bevestigd moeten worden met een andere diagnostische testmethode.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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 probenicide kan resulteren in verhoogde en verlengde bloedspiegels van amoxicilline maar niet van clavulaanzuur.

Mycofenolaatmofetil
Bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen, is een daling van de concentratie voor toediening van de actieve metaboliet mycofenolzuur (MPA) met ongeveer 50% gerapporteerd na het starten van amoxicilline plus clavulaanzuur per os. De verandering van de concentratie voor toediening weerspiegelt misschien niet goed de veranderingen van de totale blootstelling aan MPA. Daarom is een verandering van de dosering van mycofenolaatmofetil normaal niet noodzakelijk als er geen klinische tekenen van disfunctie van het transplantaat zijn. Een nauwgezette klinische monitoring is echter vereist tijdens de combinatie en kort na de behandeling met antibiotica.

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. Augmentin 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 moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisering. 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. 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 post-marketingbewaking met Augmentin, zijn hieronder vermeld en ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

De volgende terminologie wordt gehanteerd om de frequentie van bijwerkingen in te delen:
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[8]	
Angio-oedeem	niet bekend
Anafylaxie	niet bekend
Serumziekte-achtig syndroom	niet bekend
Vasculitis ten gevolge van overgevoeligheid	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	soms
Hoofdpijn	soms
Reversibele hyperactiviteit	niet bekend

Convulsies[1]	niet bekend
Aseptische meningitis	niet bekend
Hartaandoeningen	
Kounis-syndroom	niet bekend
Maag-darmstelselaandoeningen	
Diarree	zeer vaak
Misselijkheid[2]	vaak
Braken	vaak
Indigestie	soms
Antibiotica-geassocieerde colitis[3]	niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom	niet bekend
Pancreatitis acuut	niet bekend
Zwarte, harige tong	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	
Stijgingen van AST- en/of ALT-waarden[4]	soms
Hepatitis[5]	niet bekend
Cholestatische geelzucht[5]	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen[6]	
Rash	soms
Pruritus	soms
Urticaria	soms
Erythema multiforme	zelden
Stevens-johnson syndroom	niet bekend
Toxische epidermale necrolyse	niet bekend
Bulleuze exfoliatieve dermatitis	niet bekend
Acute gegeneraliseerde met exantheem gepaard gaande pustulosis (AGEP)[1]	niet bekend
Geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	niet bekend
Geneesmiddelenreactie met symmetrisch erytheem in de huidplooien (SDRIFE of bavianensyndroom)	niet bekend
Lineaire IgA ziekte	niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Interstitiële nefritis	niet bekend
Kristalurie (waaronder acuut nierletsel)[7]	niet bekend

[1] Zie rubriek 4.4.
[2] Misselijkheid komt vaker voor bij hogere, orale doseringen. Indien er duidelijk maag-darmstelselaandoeningen optreden, kunnen deze worden verminderd door amoxicilline/clavulaanzuur bij de maaltijd in te nemen.
[3] Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis (zie rubriek 4.4).
[4] Er is een matige stijging van AST- en/of ALT-waarden waargenomen bij patiënten, die met een antibioticum uit de bètalactamklasse werden behandeld, maar de significantie van deze bevindingen is onbekend.
[5] Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij andere penicillines en cefalosporines (zie rubriek 4.4).
[6] Wanneer er een overgevoeligheidsreactie van de huid optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden (zie rubriek 4.4).
[7] Zie rubriek 4.9.
[8] 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 nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen van een overdosering
Maag-darmstelselsymptomen en een verstoring van de vocht- en elektrolytenhuishouding kunnen optreden. Er zijn gevallen gemeld van door amoxicilline veroorzaakte kristalurie, die in sommige gevallen heeft geleid tot nierfalen (zie rubriek 4.4).

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

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

Behandeling van intoxicatie
Maag-darmstelselsymptomen 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) in 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 een 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 doeltreffendheid 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 het doelorganisme wordt verminderd.

Impermeabiliteit van bacteriën of van effluxpompmechanismen kunnen de oorzaak zijn van of bijdragen aan bacteriële resistentie, vooral bij Gramnegatieve bacteriën.

Breekpunten voor gevoeligheidstests
De interpretatiecriteria voor MIC (minimale remmende concentratie) voor gevoeligheidstests zijn opgemaakt door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor amoxicilline/clavulaanzuur en worden hier vermeld: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

De prevalentie van resistentie kan voor bepaalde soorten 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 Grampositieve 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 Gramnegatieve micro-organismen *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Anaerobe micro-organismen *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Stammen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe Grampositieve micro-organismen *Enterococcus faecium* $ Aerobe Gramnegatieve micro-organismen *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Inherent resistente organismen
Aerobe Gramnegatieve micro-organismen *Acinetobacter* sp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter* sp. *Legionella pneumophilia* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia* Andere micro-organismen *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Een natuurlijke tussenvorm van gevoeligheid bij het afwezig zijn van een verworven resistentiemechanisme. £ Alle methicilline-resistente staphylococcen zijn resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur. 1 *Streptococcus pneumoniae* die resistent zijn tegen penicilline mogen niet behandeld worden met deze formulering van amoxicilline/clavulaanzuur (zie rubrieken 4.2 en 4.4). 2 Stammen met een verminderde gevoeligheid zijn gerapporteerd in enkele EU-lidstaten met een frequentie hoger dan 10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Amoxicilline en clavulaanzuur zijn volledig gedissocieerd in een waterige oplossing met een fysiologische pH. Beide componenten worden snel en goed geabsorbeerd via de orale toedieningsweg. Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van amoxicilline en clavulaanzuur ongeveer

70%. De plasmaprofielen van beide componenten zijn gelijkwaardig en de tijd tot piekplasmaconcentratie (T_{max}) is voor beide ongeveer één uur.

De farmacokinetische gegevens uit een studie waarin amoxicilline/clavulaanzuur (500 mg/125 mg, tablet driemaal daags) werd toegediend aan een groep gezonde vrijwilligers staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde (±SD) farmacokinetische parameters					
Werkzame stoffen toegediend	Dosis (mg)	C_{max} (μg/ml)	T_{max}* (uur)	$AUC_{(0-24u)}$ (μg.uur/ml)	T 1/2 (uur)
amoxicilline					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
clavulaanzuur					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoxicilline, CA – clavulaanzuur. * Mediaan (spreiding).					

De amoxicilline- en clavulaanzuur-serumconcentraties die met amoxicilline/clavulaanzuur behaald worden zijn vergelijkbaar met de concentraties die worden behaald na orale toediening van vergelijkbare, afzonderlijke doseringen van amoxicilline of van clavulaanzuur.

Distributie
Ongeveer 25% van het totaal plasma-clavulaanzuur en 18% van het totaal plasma-amoxicilline is aan eiwit gebonden.

Het schijnbare distributievolume is ongeveer 0,3-0,4 l/kg voor amoxicilline en ongeveer 0,2 l/kg voor clavulaanzuur.

Na intraveneuze toediening zijn zowel amoxicilline als clavulaanzuur aangetroffen in de galblaas, het abdominale weefsel, de huid, het vet, 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 de moedermelk. Sporen van clavulaanzuur kunnen ook in de moedermelk 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 in hoeveelheden die overeenkomen met 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 zowel via de nieren als 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 personen. 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 dosering Augmentin 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 vaker een verminderde nierfunctie zullen hebben, dient men voorzichtig te zijn bij het kiezen van een dosering en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te controleren.

Geslacht
Na orale toediening van amoxicilline/clavulaanzuur aan gezonde mannen en vrouwen bleek het geslacht geen significant effect te hebben op de farmacokinetiek van amoxicilline of clavulaanzuur.

Verminderde nierfunctie
De totale serumklaring van amoxicilline/clavulaanzuur neemt proportioneel af wanneer de nierfunctie vermindert. De afname in geneesmiddelenklaring is duidelijker voor amoxicilline dan voor clavulaanzuur, aangezien een groter deel van de amoxicilline via de nieren wordt uitgescheiden. De dosering bij verminderde nierfunctie moet voorkomen dat er ongewenste accumulatie van amoxicilline plaatsvindt terwijl

tegelijkertijd wel adequate clavulaanzuurspiegels worden gehandhaafd (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie
Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet voorzichtig worden gedoseerd en moet de leverfunctie regelmatig gecontroleerd worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig uit 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern
Magnesiumstearaat
Natriumcarboxymethylzetmeel (Type A)
Watervrij colloïdaal silicium
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling
Titaniumdioxide (E171)
Hypromellose
Macrogol (4000, 6000)
Dimethicone

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar in koudgevormde aluminiumblisterverpakking en in aluminiumlaminaatzakje.
Tabletten in droogzakje moeten worden gebruikt binnen 30 dagen na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium/polyamidelaminaat met aluminium afsluitfolie, koudgevormde aluminiumblisterverpakking genoemd, met 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 of 500 tabletten.

Aluminium/PVC/PVdC-blisterverpakking in een aluminiumlaminaatzakje met een sachet met droogmiddel, droogzakje genoemd, met 14, 20 of 21 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

500 mg/125 mg filmomhulde tabletten (koudgevormde aluminiumblisterverpakking): BE125334
500 mg/125 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking in een aluminiumlaminaatzakje): BE439284

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

500 mg/125 mg filmomhulde tabletten (koudgevormde aluminiumblisterverpakking): 3/01/1984
500 mg/125 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking in een aluminiumlaminaatzakje): 17/06/2013

Datum van laatste verlenging: 26/08/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

29/05/2024 (versie 22)