

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 500 mg/125 mg, filmomhulde tabletten
Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 875 mg/125 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 500 mg/125 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat amoxicillinetrihydraat, overeenkomend met 500 mg amoxicilline, en kaliumclavulanaat, overeenkomend met 125 mg clavulaanzuur.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 875 mg/125 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat amoxicillinetrihydraat, overeenkomend met 875 mg amoxicilline, en kaliumclavulanaat, overeenkomend met 125 mg clavulaanzuur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 500 mg/125 mg, tabletten zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'A' aan één kant en '64' aan de andere kant.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 875 mg/125 mg, tabletten zijn witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'A' aan één kant en '6' en '5' aan de andere kant, met een breukstreep ertussen.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 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 (goed gediagnosticeerd);
- acute otitis media;
- 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.

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 milligrammen amoxicilline/clavulaanzuur, met uitzondering van de doseringen die worden weergegeven in de individuele component.

De dosering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo is afhankelijk van:

- 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 Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilline en/of verschillende ratio's van amoxicilline/clavulaanzuur) moeten ook worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

500 mg/125 mg tabletten:

Voor volwassenen en kinderen ≥ 40 kg, kan met deze tablet Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo een totale dagelijkse dosering van 1500 mg amoxicilline/375 mg clavulaanzuur gegeven worden wanneer het gegeven wordt zoals hieronder wordt aanbevolen. Voor kinderen < 40 kg, kan met deze tablet Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo een maximale dagelijkse dosering van 2400 mg amoxicilline/600 mg clavulaanzuur gegeven worden wanneer het gegeven wordt zoals hieronder wordt aanbevolen. Wanneer een hogere dagelijkse dosering van amoxicilline nodig is, wordt aanbevolen een andere formulering amoxicilline/clavulaanzuur te kiezen om onnodig hoge doseringen clavulaanzuur te voorkomen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

875 mg/125 mg tabletten:

Voor volwassenen en kinderen ≥ 40 kg, kan met deze tablet Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo een totale dagelijkse dosering van 1750 mg amoxicilline/250 mg clavulaanzuur gegeven worden met een dosering van tweemaal daags en 2625 mg amoxicilline/375 mg clavulaanzuur met een dosering van driemaal daags zoals hieronder wordt aanbevolen. Voor kinderen < 40 kg, kan met deze tablet Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo een maximale dagelijkse dosering van 1000 – 2800 mg amoxicilline/ 143-400 mg clavulaanzuur gegeven worden wanneer het gegeven wordt zoals hieronder wordt aanbevolen. Wanneer een hogere dagelijkse dosering van amoxicilline nodig is, wordt aanbevolen een andere formulering amoxicilline/ clavulaanzuur te kiezen om onnodig hoge doseringen clavulaanzuur te voorkomen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De behandelduur is afhankelijk van de response van de patiënt. Sommige infecties, zoals osteomyelitis, vereisen langere behandelduur. Zonder controle mag de behandelduur nooit langer zijn dan 14 dagen (zie rubriek 4.4 onder “verlengde behandelduur”).

500 mg/125 mg-tabletten:

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Driemaal daags één Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 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.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 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 \geq 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, herhalen aan het einde van de dialyse (als 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. Voor 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.

Voor alleen de 875 mg/125 mg-tabletten:

Volwassenen en kinderen \geq 40 kg

Aanbevolen dosering:

- Standaarddosering (voor alle indicaties): een Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 875 mg/125 mg tweemaal daags.
- Hogere dosering (vooral voor infecties zoals otitis media, sinusitis, infecties van de onderste luchtwegen en infecties van de urinewegen): een Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 875 mg/125 mg driemaal daags.

Kinderen < 40 kg

Aanbevolen dosering:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dag tot 45 mg/6,4 mg/kg/dag in twee afzonderlijke deeldoseringen.
- tot maximaal 70 mg/10 mg/kg/dag in twee deeldoseringen kan worden overwogen voor sommige infecties, zoals otitis media, sinusitis en lagere luchtweginfecties.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 7:1 - formuleringen voor doseringen hoger dan 45 mg/6,4 mg/kg per dag bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 7:1 - formuleringen bij kinderen jonger dan 2 maanden. Er kan daarom geen doseringsadvies worden gegeven bij deze patiëntengroep.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

Verminderde nierfunctie

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten die een creatinineklaring (CrCl) hebben groter dan 30 ml/min.

Bij patiënten met een creatinineklaring minder dan 30 ml/min wordt het gebruik van Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristoformuleringen met een amoxicilline-clavulaanzuurratio van 7:1 afgeraden, aangezien er geen doseringsaanpassingen mogelijk zijn.

Verminderde leverfunctie

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

Wijze van toediening

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo is voor oraal gebruik.

Gebruik Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo aan het begin van een maaltijd om de mogelijke gastro-intestinale onverdraagzaamheid te minimaliseren en de absorptie van de amoxicilline/clavulaanzuur te optimaliseren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor één van de penicilline-antibiotica, of voor één van de 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 dodelijke gevallen van overgevoeligheid (waaronder anafylactische en ernstige bijwerkingen van de huid reacties) 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 indien zich een allergische reactie voordoet.

Het geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom (*drug-induced enterocolitis syndrome* [DIES]) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline/clavulaanzuur 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 ademhalingsymptomen. 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 Aristo is 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 (zoals 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 Aristo worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor toekomstige behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo.

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 preexistente pathologie, of patiënten die naast Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo ook potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.8).

Antibiotica-geassocieerde colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen en deze kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na de toediening van een antibioticum, deze diagnose te overwegen. Indien antibiotica-geassocieerde colitis optreedt dan moet onmiddellijk worden gestopt met het gebruik van amoxicilline-clavulaanzuur, een arts worden geraadpleegd en een passende behandeling worden ingezet. Geneesmiddelen die de darmperistaltiek vertragen zijn in dat geval gecontraïndiceerd.

Een regelmatige controle van orgaansysteemfuncties, waaronder nier-, lever en hematopoëtische 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 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 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-oxidase methoden 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 Aristo 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.

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 international 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 international 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.

Mycophenolaat mofetil

In de dagen onmiddellijk na de start van amoxicilline met clavulaanzuur is een afname van de dalspiegel MPA van ongeveer 50% gemeld bij niertransplantatiepatiënten. Dit effect leek te verminderen bij continueren van het antibioticumgebruik en verdween binnen een paar dagen na het staken van het antibioticumgebruik. De verandering van dalspiegels is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA- blootstelling. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaatdysfunctie een wijziging in de dosering van CellCept normaal gesproken niet noodzakelijk. Niettemin dient nauwlettende klinische controle plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticum behandeling.

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. Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 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 postmarketing activiteiten met Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo, zijn hieronder vermeld ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

Om de bijwerkingen te classificeren, is gebruik gemaakt van onderstaande terminologie.

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).

<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	
Candidiasis van huid en slijmvliezen	Vaak
Overgroei van niet-gevoelige organismen	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Reversibele leukopenie (inclusief neutropenie)	Zelden
Trombocytopenie	Zelden
Reversibele agranulocytose	Niet bekend
Hemolytische anemie	Niet bekend
Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd ¹	Niet bekend
<u>Hartaandoeningen</u>	
Kounis syndroom ¹¹	Niet bekend
<u>Immuunsysteemaandoeningen¹⁰</u>	
Angio-neurotisch oedeem	Niet bekend

Anafylaxie	Niet bekend
Serumziekteachtig syndroom	Niet bekend
Vasculitis ten gevolge van overgevoeligheid	Niet bekend
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Duizeligheid	Soms
Hoofdpijn	Soms
Reversibele hyperactiviteit	Niet bekend
Convulsies ²	Niet bekend
Aseptische meningitis	Niet bekend
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Diarree	Zeer vaak
Misselijkheid ³	Vaak
Braken	Vaak
Indigestie	Soms
Antibiotica -geassocieerde colitis ⁴	Niet bekend
Zwarte, harige tong	Niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom ¹²	Niet bekend
Pancreatitis acuut	Niet bekend
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	
Stijgingen van ASAT en/of ALAT ⁵	Soms
Hepatitis ⁶	Niet bekend
Cholestatische geelzucht ⁶	Niet bekend
Cholangitis	Niet bekend
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
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
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Interstitiële nefritis	Niet bekend
Kristalurie (waaronder acuut nierletsel) ⁸	Niet bekend
¹ Zie rubriek 4.4. ² Zie rubriek 4.4. ³ Misselijkheid komt vaker voor bij hogere, orale doseringen. Indien er duidelijk maagdarmsstelsel-aandoeningen optreden, kunnen deze worden verminderd door amoxicilline/clavulaanzuur aan het begin van een maaltijd in te nemen. ⁴ Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorrhagische 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 bètalactamklasse werden behandeld, maar de significantie van deze bevindingen is onbekend. ⁶ Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij andere penicillines en bij cefalosporines (zie rubriek 4.4). ⁷ Wanneer er een dermateuze overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de behandeling gestaakt	

te worden (zie rubriek 4.4).

⁸ Zie rubrieken 4.4 en 4.9.

⁹ Zie rubriek 4.4.

¹⁰ Zie rubrieken 4.3 en 4.4.

¹¹ Zie rubriek 4.4.

¹² Zie rubriek 4.4.

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 bètalactamaseremmers;
ATC-code: J01CR02.

Werkingsmechanisme

Amoxicilline is een semisyntetisch penicilline (bètalactamantibioticum), dat een of meerdere enzymen remt (deze worden vaak penicillinebindende eiwitten, PBE's, genoemd) en de biosynthese van bacteriële peptidoglycanen. Deze glycanen zijn integrale structurele componenten van de bacteriële celwand. De remming van deze biosynthese leidt tot een verzwakking van de celwand, wat vaak wordt gevolgd door cellysis en celdood.

Amoxicilline is gevoelig voor degradatie door bètalactamasen geproduceerd door resistente bacteriën, vandaar dat amoxicilline alléén niet actief is tegen organismen, die deze bètalactamasen produceren.

Clavulaanzuur is een bètalactam dat structureel verwant is aan penicillines. Het inactieveert sommige bètalactamasen, waardoor voorkomen wordt dat amoxicilline wordt geïnactiveerd. Clavulaanzuur alleen heeft onvoldoende klinisch relevant antibacterieel effect.

Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek

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

Resistentiemechanismen

De twee belangrijke mechanismen van resistentie tegen amoxicilline/clavulaanzuur zijn:

- inactivering door die 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.

Breekpunten

De MRC (minimale remmende concentratie)-breekpunten voor amoxicilline/clavulaanzuur zijn die van European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organisme	Gevoeligheidsbreekpunten (µg/ml)		
	Gevoelig	Verminderd gevoelig	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Coagulase-negatieve staphylococci</i> ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negatieve anaëroben ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positieve anaëroben ¹	≤ 4	8	> 8
Non-species-gerelateerde breekpunten ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ De gerapporteerde waarden zijn voor de amoxicillineconcentraties. Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie clavulaanzuur vastgesteld op 2 mg/l.
² De gerapporteerde waarden zijn voor oxacillineconcentraties.
³ De breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op ampicilline-breekpunten.
⁴ Het resistentiebreekpunt van R>8 mg/l geeft de zekerheid dat alle isolaten met resistentiemechanismen als resistent gerapporteerd worden.
⁵ De breekpuntwaarden in de tabel zijn gebaseerd op benzylpenicilline-breekpunten.

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 (meticillinegevoelig)£

Coagulase-negatieve staphylococci (meticillinegevoelig)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes en andere bètahemolytische staphylococci

Streptococcus viridans-groep

Aerobe Gram-negatieve 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 Gram-positieve micro-organismen

Enterococcus faecium \$

Aerobe Gram-negatieve micro-organismen

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Inherent resistente organismen

Aerobe Gram-negatieve micro-organismen

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Andere micro-organismen

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

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

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

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

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. De absorptie van amoxicilline/clavulaanzuur is optimaal bij inname aan het begin van de maaltijd. 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 nuchtere gezonde vrijwilligers staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde (± SD) farmacokinetische parameters					
werkzame bestanddelen toegediend	Dosis (mg)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} * (uur)	AUC _(0-24u) (µg.u/ml)	T _{1/2} (uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Clavulaanzuur					
AMX/CA 500/125 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 (range)					

De farmacokinetische resultaten uit een onderzoek waarin amoxicilline/clavulaanzuur (875 mg/125 mg-tabletten tweemaal daags) nuchter werd toegediend aan groepen gezonde vrijwilligers, staan hieronder weergegeven.

Gemiddelde (± SD) farmacokinetische parameters					
werkzame bestanddelen toegediend	Dosis (mg)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} * (uur)	AUC (0-24u) (µg.u/ml)	T _{1/2} (uur)
Amoxicilline					
AMX/CA 875/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Clavulaanzuur					
AMX/CA 875/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX-amoxicilline, CA-clavulaanzuur					
* Mediaan (range)					

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 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 l/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 Aristo 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.

Geslacht

Na orale toediening van Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 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 of met de componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose (E460)

Colloïdaal watervrij silica

Magnesiumstearaat (E470b)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Filmlaag:

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in Alu/Alu- (polyamide/aluminium/PVC - aluminiumfolie) blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo-tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 25, 30, 35, 40, 50, 100 en 500 filmomhulde tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
Berlin 13435
Duitsland

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 500 mg/125 mg filmomhulde tabletten: RVG 107460
Amoxicilline/Clavulaanzuur Aristo 875 mg/125 mg filmomhulde tabletten: RVG 107461

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

Eerste verlening van de vergunning: 28 september 2010
Hernieuwing van de vergunning: 25 februari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST {MM/JJJJ}

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 16 juni 2023