SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindo 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

Dosering

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 Aurobindo is afhankelijk van:

- de verwachte pathogenen en hun waarschijnlijke gevoeligheid voor antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4),
- de ernst en 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 Aurobindo (bijvoorbeeld formuleringen met hogere doseringen amoxicilin en/of verschillende ratio's van amoxicilline/clavulaanzuur) moeten ook worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Bij volwassenen en kinderen ≥ 40 kg geeft deze Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo -formulering, wanneer het is voorgeschreven zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 1500 mg amoxicilline en 375 mg clavulaanzuur. Bij kinderen < 40 kg geeft deze Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo -formulering, wanneer het is voorgeschreven zoals hieronder geadviseerd, een maximale dagelijkse dosering van 2400 mg amoxicilline en 600 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dosering nodig is, wordt een andere formulering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo geadviseerd om het toedienen van onnodig hoge dagelijkse doseringen van clavulaanzuur te vermijden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij volwassenen en kinderen ≥ 40 kg geeft deze Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo -formulering, wanneer het is voorgeschreven zoals hieronder geadviseerd, een totale dagelijkse dosering van 1750 mg amoxicilline en 250 mg clavulaanzuur met tweemaal daagse dosering en 2625 mg amoxicilline en 375 mg clavulaanzuur met driemaal daagse dosering. Bij kinderen < 40 kg geeft deze Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo -formulering, wanneer het is voorgeschreven zoals hieronder geadviseerd, een maximale dagelijkse dosering van 1000-2800 mg amoxicilline en 143-400 mg clavulaanzuur. Wanneer een hogere dosering nodig is, wordt een andere formulering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo geadviseerd 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 response van de patient. Sommige infecties, zoals osteomyelitis, vereisen langere behandelduur. Zonder controle mag de behandelduur nooit langer zijndan 14 dagen (zie rubriek 4.4 onder "verlengde behandelduur").

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg
Driemaal daags één Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 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 Amoxicilline/Clavulaanzuur-tabletten, of Amoxicilline/Clavulaanzuur -suspensie (poeder voor orale suspensie in fles of sachets). Aangezien de tabletten niet kunnen worden gedeeld, mogen kinderen die minder dan 25 kg wegen niet worden behandeld Amoxicilline / clavulaanzuur tabletten.

De onderstaande tabel toont de ontvangen dosis (mg / kg lichaamsgewicht) bij kinderen met een gewicht van 25 kg tot 40 kg na toediening

Lichaams gewicht [kg]	40	35	30	25	Eenmalige dosis aanbevolen [mg / kg lichaamsgewicht] (zie bovenstaand)
Amoxicillin [mg / kg lichaamsgewicht] per enkele dosis (1 filmomhulde tablet)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20
Clavulaanzuur [mg / kg lichaamsgewicht gewicht]per enkele dosis (1 filmcoated tablet)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5

Kinderen jonger dan 6 jaar worden of minder dan 25 kg wegen bij voorkeur behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur -suspensie (poeder voor orale suspensie in fles of sachets).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 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 ophet 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 , 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 (maximal 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.

875 mg/125 mg-tabletten:

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Aanbevolen dosering:

- Standaarddosering (voor alle indicaties): een Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 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 Aurobindo 875 mg/125 mg driemaal daags.

Kinderen < 40 kg

Kinderen kunnen worden behandeld met Amoxicilline/Clavulaanzuur-tabletten, of Amoxicilline/Clavulaanzuur -suspensie (poeder voor orale suspensie in fles of sachets).

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.

- Aangezien de tabletten niet gedeeld kunnen worden, mogen kinderen die minder dan 25 kg wegen niet worden behandeld met amoxicilline / clavulaanzuur tabletten.
- De onderstaande tabel toont de ontvangen dosis (mg / kg lichaamsgewicht) bij kinderen met een gewicht van 25 kg tot 40 kg na toediening van een enkele tablet van 875 mg / 125 mg.

Lichaams gewicht [kg]	40	35	30	25	Eenmalige dosis aanbevolen [mg / kg lichaamsgewicht] (zie bovenstaand)
Amoxicillin [mg / kg lichaamsgewicht] per enkele dosis (1 filmomhulde tablet)	12.9	25.0	29.2	35.0	12.5 – 22.5 (boven 35)
Clavulaanzuur [mg / kg lichaamsgewicht gewicht]per enkele dosis (1 filmcoated tablet)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 – 3.2 (boven 5)

- Kinderen die minder dan 25 kg wegen, dienen bij voorkeur te worden behandeld met amoxicilline / clavulaanzuursuspensie of pediatrische sachets.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindoformuleringen 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 Aurobindo is voor oraal gebruik.

Gebruik Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo moet worden toegediend met een maaltijd om de mogelijke gastro-intestinale onverdraagzaamheid te minimaliseren en de absorptie van de amoxicilline/clavulaanzuur te optimaliseren.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor één van de in rubriek 6.1 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 reacties 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.

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 toediening van het geneesmiddel), in afwezigheid van allergische huid- of ademhalingssymptomen. Verdere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie omvatten. Er zijn ernstige gevallen geweest, waaronder progressie tot shock.

In het geval dat een infectie wordt veroorzaakt door een amoxicilline-gevoelig organisme, moet in overeenstemming met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen worden overwogen om van de combinatie amoxicilline-clavulaanzuur over te stappen naar amoxicilline.

Deze formulering van Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 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 wort 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 benhandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo worden gestaakt en is dit een contra-indicatie voor toekomstige behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo.

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 Aurobindo 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 hematopoïetische functie, wordt aangeraden tijdens langdurige behandeling.

Een verlenging van de protrombinetijd is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die amoxicilline/clavulaanzuur gebruikten. Indien tegelijkertijd anticoagulantia worden voorgeschreven dient een nauwkeurige controle plaats te vinden. Een aanpassing van de dosering van orale anticoagulantia kan nodig zijn om het gewenste antistollingsniveau te bereiken (zie rub rieken 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 Aurobindo kan een non-specifieke binding veroorzaken van IgG en albumine aan de membranen van rode bloedcellen met als gevolg een vals-positieve Coombstest.

Er zijn meldingen van vals-positieve testresultaten bij gebruik van de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test bij met amoxicilline/clavulaanzuur behandelde patiënten. Deze bleken later niet geïnfecteerd te zijn met *Aspergillus*. Kruisreacties met non-Aspergillus polysacchariden en polyfuranose zijn gemeld met de Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test. Vandaar dat positieve testresultaten bij met amoxicilline/clavulaanzuur behandelde patiënten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd en bevestigd moeten worden met een andere diagnostische testmethode.

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel 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 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 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, vermindering van de pre-dosis concentratie van de werkzame metaboliet mycofenolzuur (MPA) van ongeveer 50% is gemeld na de start van orale amoxicilline met clavulaanzuur.
Verlagingen van pre-dosis (dalspiegel) MPA concentraties van ongeveer 50% gemeld bij niertransplantatiepatiënten in de dagen onmiddellijk na de start van amoxicilline met clavulaanzuur. Dit effect leek te verminderen bij continueren van amoxicilline met clavulaanzuur gebruik en verdween binnen een paar dagen na het staken. De verandering van dalspiegels is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA blootstelling. Daarom moet een wijziging in de dosis mycofenolaatmofetil gewoonlijk niet noodzakelijk in de afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaat dysfunctie. Echter, nauwkeurige klinische controle worden uitgevoerd tijdens en vlak 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. Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 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. Er moet rekening worden gehouden 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 Aurobindo, zijn hieronder vermeld ingedeeld naar de MedDRA systeem/orgaanclassificatie.

Om de bijwerkingen te classificeren, is gebruik gemaakt van onderstaande terminologie.
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-neurotisch oedeem	Niet bekend
Anafylaxie	Niet bekend
Serumziekteachtig 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 (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	
Diarree	Zeer vaak
Misselijkheid[2]	Vaak
Braken	Vaak
Indigestie	Soms
Antibiotica -geassocieerde colitis[3]	Niet bekend
Zwarte, harige tong	Niet bekend
Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom	Niet bekend
Pancreatitis acuut	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	
Stijgingen van ASAT en/of ALAT[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[1] (AGEP)	Niet bekend
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Niet bekend
Symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem (SDRIFE) (baboon-syndroom)	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 maagdarmstelsel-aandoeningen optreden, kunnen deze worden verminderd door amoxicilline/clavulaanzuur met een maaltijd in te nemen.
[3] Inclusief pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis (zie rubriek 4.4).
[4] 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.
[5] Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij andere penicillines en bij cefalosporines (zie rubriek

4.4).
[6] Wanneer er een dermateuze overgevoeligheidsreactie 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 zoals vermeld in Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

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

Behandeling van intoxicatie
Maagdarmstelselsymptomen kunnen symptomatisch behandeld worden, waarbij moet worden gelet op de water-/elektrolytenhuishouding. Amoxicilline/clavulaanzuur kan via hemodialyse uit de circulatie verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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 voor gevoeligheidstesten

De MRC (minimale remmende concentratie) interpretatiecriteria voor het testen van de gevoeligheid zijn vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor amoxicilline/clavulaanzuur en staan hier vermeld: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-micbreakpoints_en.xlsx

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 locale 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 staphyloccci (meticillinegevoelig) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* en andere bètahemolytische staphyloccci *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 pneumophilia* *Morganella morganii* *Providencia* sp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia* Andere micro-organismen *Chlamydophylia pneumonia* *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 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. 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 (Tmax) 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 mg/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 mg /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 Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindo-tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 4/5/6/7/8/10/12/14/15/ 16/20/21/24/25/30/35/40/50/100/500 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

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

Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 500 mg/125 mg filmomhulde tabletten: RVG 33635
Amoxicilline/Clavulaanzuur Aurobindo 875 mg/125 mg filmomhulde tabletten: RVG 33636

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 2008
Datum van laatste hernieuwing: 22 september 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.1: 12 december 2025