

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline EG 500 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat elke 5 ml orale suspensie amoxicillinetrihydraat equivalent aan 500 mg amoxicilline (100 mg per ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Hulpstof met bekend effect: maltodextrine (glucose), benzylalcohol.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Wit tot geelachtig poeder voor het bereiden van een homogene suspensie met een fruitige aromatische geur.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline EG is geïndiceerd voor de orale behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- Acute bacteriële sinusitis
- Acute otitis media
- Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis
- Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie
- Acute cystitis
- Asymptomatische bacteriurie tijdens de zwangerschap
- Acute pyelonefritis
- Tyfus en paratyfus
- Tandabsces met zich uitbreidende cellulitis
- Prothetische gewrichtsinfecties
- Eradicatie van *Helicobacter pylori*
- Ziekte van Lyme

Amoxicilline EG is ook geïndiceerd voor de profylaxe van endocarditis.

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het correcte gebruik van antibacteriële middelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosering van Amoxicilline EG die wordt geselecteerd om een individuele infectie te behandelen, moet rekening houden met:

- de verwachte pathogenen en hun waarschijnlijke gevoeligheid voor antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4)

- de ernst en de plaats van de infectie
- de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt zoals hieronder weergegeven.

De duur van de behandeling dient bepaald te worden naargelang het type infectie en de respons van de patiënt en dient in het algemeen zo kort mogelijk te zijn. Sommige infecties moeten langer worden behandeld (zie rubriek 4.4 betreffende een verlengde behandeling).

### **Volwassenen en kinderen $\geq$ 40 kg**

<b>Indicatie*</b>	<b>Dosis*</b>
Acute bacteriële sinusitis	250 mg tot 500 mg om de 8 uur of 750 mg tot 1 g om de 12 uur
Asymptomatische bacteriurie tijdens de zwangerschap	
Acute pyelonefritis	Voor ernstige infecties 750 mg tot 1 g om de 8 uur
Tandabces met zich uitbreidende cellulitis	Acute cystitis kan behandeld worden met 3 g tweemaal per dag gedurende één dag
Acute cystitis	
Acute otitis media	500 mg om de 8 uur, 750 mg tot 1 g om de 12 uur
Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis	
Acute exacerbatie van chronische bronchitis	Voor ernstige infecties 750 mg tot 1 g om de 8 uur gedurende 10 dagen
Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie	500 mg tot 1 g om de 8 uur
Tyfus en paratyfus	500 mg tot 2 g om de 8 uur
Prothetische gewrichtsinfecties	500 mg tot 1 g om de 8 uur
Profylaxe van endocarditis	2 g oraal, enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor procedure
Eradicatie van <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg tot 1 g tweemaal per dag in combinatie met een protonpompremmer (bijv. omeprazol, lansoprazol) en een ander antibioticum (bijv. clarithromycine, metronidazol) gedurende 7 dagen
Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Vroeg stadium: 500 mg tot 1 g om de 8 uur tot een maximum van 4 g/dag in verdeelde doses gedurende 14 dagen (10 tot 21 dagen)  Laat stadium (systemische aantasting): 500 mg tot 2 g om de 8 uur tot een maximum van 6 g/dag in verdeelde doses gedurende 10 tot 30 dagen
*Er dient rekening te worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie	

### **Kinderen < 40 kg**

Kinderen mogen worden behandeld met amoxicilline capsules, dispergeerbare tabletten of zakjes.

Kinderen die 40 kg of meer wegen, moeten de dosering krijgen die wordt voorgeschreven bij volwassenen.

*Aanbevolen doseringen:*

<b>Indicatie<sup>+</sup></b>	<b>Dosis<sup>+</sup></b>
Acute bacteriële sinusitis	20 tot 90 mg/kg/dag in verdeelde doses*
Acute otitis media	
Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie	
Acute cystitis	
Acute pyelonefritis	
Tandabces met zich uitbreidende cellulitis	

Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis	40 tot 90 mg/kg/dag in verdeelde doses*
Tyfus en paratyfus	100 mg/kg/dag in drie verdeelde doses
Profylaxe van endocarditis	50 mg/kg oraal, enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor procedure
Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Vroeg stadium: 25 tot 50 mg/kg/dag in drie verdeelde doses gedurende 10 tot 21 dagen  Laat stadium (systemische aantasting): 50 mg/kg/dag in drie verdeelde doses gedurende 10 tot 30 dagen
<p><sup>+</sup>Er dient rekening te worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie</p> <p>*Alleen bij doses in het bovenste doseringsbereik moet een schema van twee doses per dag worden overwogen.</p>	

### **Bejaarden**

Een aanpassing van de dosering wordt niet noodzakelijk geacht.

### **Nierinsufficiëntie**

GFR (ml/min)	Volwassenen en kinderen $\geq 40$ kg	Kinderen $< 40$ kg <sup>#</sup>
Meer dan 30	Geen aanpassing nodig	Geen aanpassing nodig
10 tot 30	Maximaal 500 mg tweemaal per dag	15 mg/kg in twee giften per dag (maximaal 500 mg tweemaal per dag)
Minder dan 10	Maximaal 500 mg/dag	15 mg/kg in één enkele gift per dag (maximaal 500 mg).
<sup>#</sup> In de meeste gevallen gaat de voorkeur uit naar parenterale therapie.		

*Bij patiënten die hemodialyse krijgen*

Amoxicilline EG kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

	Hemodialyse
<b>Volwassenen en kinderen <math>&gt; 40</math> kg</b>	500 mg om de 24 uur  Voor de hemodialyse moet één extra dosis van 500 mg worden toegediend. Om de circulerende spiegels van het geneesmiddel te herstellen, moet men na de hemodialyse nog een dosis van 500 mg toedienen.
<b>Kinderen <math>&lt; 40</math> kg</b>	15 mg/kg/dag toegediend als één dosis per dag (maximaal 500 mg).  Voor de hemodialyse moet één extra dosis van 15 mg/kg worden toegediend. Om de circulerende spiegels van het geneesmiddel te herstellen, moet men na de hemodialyse nog een dosis van 15 mg/kg toedienen.

*Bij patiënten die peritoneale dialyse krijgen*

Amoxicilline maximaal 500 mg/dag.

### **Leverinsufficiëntie**

Voorzichtigheid is geboden en de leverfunctie moet op regelmatige tijdstippen worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

### **Wijze van toediening**

Amoxicilline EG is voor oraal gebruik.

De absorptie van Amoxicilline EG wordt niet beïnvloed door voedsel.

De behandeling kan parenteraal worden gestart conform de dosering die wordt aanbevolen voor de intraveneuze vorm, en kan daarna worden voortgezet met een oraal preparaat.

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor één of andere penicilline of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van een ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie) op een ander bètalactamantibioticum (bijv. een cefalosporine, carbapenem of monobactam).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Overgevoeligheidsreacties

Voor een behandeling met amoxicilline wordt gestart, moet zorgvuldig worden nagevraagd naar vroegere overgevoeligheidsreacties op penicillines, cefalosporines of andere bètalactamantibiotica (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactoïde reacties en ernstige bijwerkingen van de huid) zijn gemeld bij patiënten die met penicilline werden behandeld. Overgevoeligheidsreacties kunnen zich ook ontwikkelen tot het Kounis-syndroom. Dit is een ernstige allergische reactie die kan resulteren in een myocardinfarct (zie rubriek 4.8). Die reacties zullen eerder optreden bij personen met een voorgeschiedenis van penicillineovergevoeligheid en bij atopische personen. Als een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met amoxicilline worden stopgezet en moet een gepaste alternatieve behandeling worden gestart.

Het geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom (*drug-induced enterocolitis syndrome* [DIES]) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline kregen (zie rubriek 4.8). DIES is een allergische reactie met als belangrijkste symptoom langdurig braken (1-4 uur na 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.

##### Niet-gevoelige micro-organismen

Amoxicilline is niet geschikt voor de behandeling van sommige infecties tenzij de pathogene kiem al gedocumenteerd is en gevoelig is of als het zeer waarschijnlijk is dat de pathogeen in aanmerking komt voor een behandeling met amoxicilline (zie rubriek 5.1). Dit is vooral van toepassing wanneer de behandeling van patiënten met urineweginfecties en ernstige infecties van het oor, de neus en de keel wordt overwogen.

##### Convulsies

Convulsies kunnen optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie, patiënten die hoge doseringen krijgen of patiënten met predisponerende factoren (bijv. voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, behandelde epilepsie of meningeale aandoeningen) (zie rubriek 4.8).

##### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosering worden aangepast volgens de graad van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

### Huidreacties

Het optreden van een veralgemeend erytheem met pustulae en koorts bij de start van de behandeling kan een symptoom zijn van een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP, zie rubriek 4.8). Bij deze reactie moet amoxicilline worden stopgezet en is elke verdere toediening gecontra-indiceerd.

Amoxicilline moet worden vermeden bij vermoeden van mononucleosis infectiosa aangezien het optreden van een morbilliforme uitslag in verband werd gebracht met deze aandoening na gebruik van amoxicilline.

### Jarisch-herxheimerreactie

De jarisch-herxheimerreactie werd gezien na behandeling van de ziekte van Lyme met amoxicilline (zie rubriek 4.8). Die is direct toe te schrijven aan de bactericide werking van amoxicilline op de bacterie die de ziekte van Lyme veroorzaakt, de spirocheet *Borrelia burgdorferi*. De patiënten moeten worden gerustgesteld dat dat een frequent gevolg van behandeling van de ziekte van Lyme met antibiotica is en gewoonlijk vanzelf geneest.

### Overgroei van niet-gevoelige micro-organismen

Langdurig gebruik kan soms resulteren in overgroei van niet-gevoelige organismen.

Met antibiotica samenhangende colitis werd gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen en de ernst kan gaan van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk die diagnose in beschouwing te nemen bij patiënten met diarree tijdens of na toediening van antibiotica. In geval van een met antibiotica samenhangende colitis moet amoxicilline onmiddellijk worden stopgezet, moet een arts worden geraadpleegd en moet een geschikte behandeling worden gestart. Antiperistaltische geneesmiddelen zijn in die situatie gecontra-indiceerd.

### Langdurige behandeling

Periodieke evaluatie van orgaansysteemfuncties waaronder de nier-, de lever- en de hematopoëtische functie is raadzaam tijdens een langdurige behandeling. Verhoogde leverenzymen en veranderingen in het aantal bloedcellen werden gemeld (zie rubriek 4.8).

### Anticoagulantia

Een verlengde protrombinetijd werd zelden gerapporteerd bij patiënten die amoxicilline kregen. Er moet worden gezorgd voor een geschikte monitoring als tevens anticoagulantia worden voorgeschreven. Aanpassingen van de dosering van orale anticoagulantia kan noodzakelijk zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

### Kristalurie

Bij patiënten met een verminderde diurese werd zeer zelden kristalurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, voornamelijk met parenterale behandeling. Tijdens toediening van hoge doses amoxicilline is het raadzaam te zorgen voor een adequate vochtinname en diurese om de mogelijkheid van amoxicillinekristalurie te verkleinen. Bij patiënten met een blaaskatheter moet de doorgankelijkheid van de katheter regelmatig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

### Interferentie met diagnostische tests

Verhoogde amoxicillinespiegels in het serum en de urine zullen waarschijnlijk invloed uitoefenen op bepaalde laboratoriumtests. Door de hoge urinaire concentraties van amoxicilline geven chemische methoden vaak fout-positieve uitkomsten.

Bij het opsporen van glucose in urine tijdens behandeling met amoxicilline wordt aanbevolen enzymatische glucoseoxidasemethoden te gebruiken.

De aanwezigheid van amoxicilline kan de oestrioltestresultaten bij zwangere vrouwen verstoren.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat maltodextrine (glucose). Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml orale suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 0,00144 mg benzylalcohol in elke 5 ml orale suspensie. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen. Niet toedienen aan uw pasgeboren baby (jonger dan 4 weken), tenzij aanbevolen door uw arts.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

Vraag uw arts of apotheker om advies als u een leveraandoening of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Probenecid

Gelijktijdig gebruik van probenecid wordt niet aanbevolen. Probenecid verlaagt de afscheiding van amoxicilline uit de niertubuli. Gelijktijdig gebruik van probenecid kan resulteren in verhoogde en langdurige bloedspiegels van amoxicilline.

### Allopurinol

Gelijktijdige toediening van allopurinol tijdens behandeling met amoxicilline kan de waarschijnlijkheid van allergische huidreacties verhogen.

### Tetracyclines

Tetracyclines en andere bacteriostatische antibiotica kunnen interfereren met de bactericide effecten van amoxicilline.

### Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia en penicillineantibiotica werden in de praktijk veel gebruikt zonder rapporten van interactie. In de literatuur zijn echter gevallen gerapporteerd van een verhoogde international normalised ratio bij patiënten die op acenocoumarol of warfarine stonden en bij wie een kuur van amoxicilline werd voorgeschreven. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, moet de protrombinetijd of de international

normalised ratio zorgvuldig worden gevolgd bij toevoeging of stopzetting van amoxicilline. Bovendien kan het nodig zijn de dosering van de orale anticoagulantia aan te passen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

### Methotrexaat

Penicillines kunnen de uitscheiding van metotrexaat verminderen, waardoor de toxiciteit mogelijk toeneemt.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor reproductietoxiciteit. Beperkte gegevens over het gebruik van amoxicilline tijdens de zwangerschap bij de mens wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. Amoxicilline mag tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's die gepaard gaan met de behandeling.

### Borstvoeding

Amoxicilline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk met een mogelijk risico op sensibilisering. Diarree en fungusinfectie van de slijmvliezen zijn dan ook mogelijk bij zuigelingen die borstvoeding krijgen zodat het nodig kan zijn de borstvoeding stop te zetten. Amoxicilline mag tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt na een evaluatie van de voordelen en de risico's door de behandelende arts.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van amoxicilline op de vruchtbaarheid bij mensen. Uit reproductiestudies bij dieren is geen effect op de vruchtbaarheid gebleken.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er werden geen studies uitgevoerd over het effect op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Er kunnen evenwel bijwerkingen optreden (bijv. allergische reacties, duizeligheid, convulsies), die een invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree, nausea en huiduitslag.

De bijwerkingen afgeleid van klinische studies en postmarketingbewaking met amoxicilline, weergegeven volgens de MedDRA-systeemorgaanklasse, worden hieronder opgesomd.

De volgende bewoordingen werden gebruikt om het optreden van bijwerkingen te klasseren.

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)

<b><u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Mucocutane candidiasis

<b><u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Reversibele leukopenie (waaronder ernstige neutropenie of agranulocytose), reversibele trombocytopenie en hemolytische anemie. Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd (zie rubriek 4.4)
<b><u>Immuunsysteemaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Ernstige allergische reacties zoals angiooedeem, anafylaxie, serumziekte en overgevoeligheidsvasculitis (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Jarisch-herxheimer-reactie (zie rubriek 4.4)
<b><u>Zenuwstelselaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Hyperkinesie, duizeligheid en convulsies (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Aseptische meningitis
<b><u>Maagdarmstelselaandoeningen</u></b>	
<i>Gegevens uit klinische studies</i>	
*Vaak	Diarree en misselijkheid
*Soms	Braken
<i>Postmarketinggegevens</i>	
Zeer zelden	Met antibiotica samenhangende colitis (waaronder pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis, zie rubriek 4.4). Zwarte harige tong Oppervlakkige tandverkleuring <sup>#</sup>
Niet bekend	Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom
<b><u>Lever- en galaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische geelzucht. Een matige stijging van AST en/of ALT.
<b><u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u></b>	
<i>Gegevens uit klinische studies</i>	
*Vaak	Huiduitslag
*Soms	Urticaria en pruritus
<i>Postmarketinggegevens</i>	
Zeer zelden	Huidreacties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleuze en exfoliatieve dermatitis, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) (zie rubriek 4.4) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
Niet bekend	Lineaire IgA ziekte
<b><u>Nier en urinewegaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Interstitiële nefritis
Niet bekend	Kristalurie (waaronder acuut nierletsel) (zie rubrieken 4.4 en 4.9 Overdosering)
<b><u>Hartaandoeningen</u></b>	
Niet bekend	Kounis-syndroom
* De incidentie van die bijwerkingen werd afgeleid van klinische studies met in het totaal ongeveer 6.000 volwassen en pediatrie patiënten die amoxicilline innamen.	
<sup>#</sup> Oppervlakkige verkleuring van de tanden werd gerapporteerd bij kinderen. Een goede mondhygiëne kan helpen om een verkleuring van de tanden te voorkomen aangezien die gewoonlijk kan worden	



verwijderd door de tanden te poetsen.

#### 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. Beroepsoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen en tekenen van overdosering

Gastro-intestinale symptomen (zoals misselijkheid, braken en diarree) en stoornissen van de vocht- en elektrolytenhuishouding kunnen optreden. Amoxicilline-kristalurie, in sommige gevallen leidend tot nierfalen, is waargenomen (zie rubriek 4.4). Convulsies kunnen optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hoge doses krijgen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

### Behandeling van intoxicatie

Gastro-intestinale symptomen kunnen symptomatisch worden behandeld met aandacht voor de water- en elektrolytenhuishouding.

Amoxicilline kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: penicillines met een breedspectrum; ATC-code: J01C A04

### Werkingsmechanisme

Amoxicilline is een semisynthetische penicilline (bètalactamantibioticum), die één of meer enzymen (vaak penicillinebindende proteïnen, PBP's genoemd) remt bij de biosynthese van bacteriële peptidoglycanen, een integrale structurele component van de bacteriële celwand. Remming van de synthese van peptidoglycanen leidt tot een verzwakking van de celwand, die gewoonlijk wordt gevolgd door cellyse en dood.

Amoxicilline is gevoelig voor afbraak door bètalactamasen die worden geproduceerd door resistente bacteriën en daardoor vallen kiemen die die enzymen produceren, niet onder het werkingsspectrum van amoxicilline alleen.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De tijd boven de minimale inhiberende concentratie ( $T > MIC$ ) wordt beschouwd als de belangrijkste determinant van doeltreffendheid van amoxicilline.

### Resistentiemechanismen

De belangrijkste mechanismen van resistentie tegen amoxicilline zijn:

- Inactivering door bacteriële bètalactamasen.
- Afwijkingen van de PBP's, waardoor de affiniteit van de bacteriële agent voor het doelwit vermindert.

Ondoorlaatbaarheid van bacteriën of effluxpompmechanismen kan bacteriële resistentie veroorzaken of ertoe bijdragen, vooral bij gramnegatieve bacteriën.

### Breekpunten

MIC-breekpunten van amoxicilline zijn die van het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) versie 5.0.

Organisme	MIC-breekpunten (mg/L)	
	Gevoelig $\leq$	Resistent $>$
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>2</sup>	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	4	8
Streptococcus groepen A, B, C en G	Nota <sup>4</sup>	Nota <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota <sup>5</sup>	Nota <sup>5</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota <sup>7</sup>	Nota <sup>7</sup>
<i>Streptococcus viridans</i>	$\leq 0,5$	$> 2$
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampositieve anaeroben met uitzondering van <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Gramnegatieve anaeroben <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Niet species-gerelateerde breekpunten <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup>Wild type Enterobacteriaceae worden gecategoriseerd als gevoelig voor aminopenicillines. Sommige landen verkiezen wild type stammen van *E.coli* en *P.mirabilis* te categoriseren als intermediair gevoelig. Als dat het geval is, gebruik dan de MIC-breekpunten  $S \leq 0,5$  mg/L.

<sup>2</sup>De meeste stafylokokken produceren penicillinase en zijn resistent tegen amoxicilline. Meticillineresistente resistente stammen zijn op enkele uitzonderingen na resistent tegen alle bètalactamantibiotica.

<sup>3</sup>Gevoeligheid voor amoxicilline kan worden afgeleid van ampicilline.

<sup>4</sup>De gevoeligheid van streptokokken groepen A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid van de gevoeligheid voor benzylpenicilline.

<sup>5</sup>Breekpunten gelden alleen voor stammen die geen meningitis veroorzaken. Bij stammen die gecategoriseerd zijn als intermediair gevoelig voor ampicilline dient orale behandeling met amoxicilline te worden vermeden. Gevoeligheid wordt afgeleid van de MIC van ampicilline.

<sup>6</sup>Breekpunten zijn gebaseerd op intraveneuze toediening. Bètalactamasepositieve stammen moeten worden gerapporteerd als resistent.

<sup>7</sup>Bètalactamaseproducerende kiemen moeten worden gerapporteerd als resistent.

<sup>8</sup>Gevoeligheid voor amoxicilline kan worden afgeleid van benzylpenicilline.

<sup>9</sup>De breekpunten zijn gebaseerd op epidemiologische afbreekwaarden (ECOFFs), die wild type stammen onderscheiden van stammen met een verminderde gevoeligheid.

<sup>10</sup>De niet aan species gerelateerde breekpunten zijn gebaseerd op doseringen van minstens 0,5 g x 3 of 4 doses per dag (1,5 tot 2 g/dag).

De prevalentie van resistentie kan geografisch en mettertijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient men de mening van een expert te vragen in gevallen waar het plaatselijk optreden van resistentie dusdanig is dat het nut van het actieve bestanddeel voor ten minste sommige infectietypen twijfelachtig is.

<b><u>In-vitrogevoeligheid van micro-organismen voor amoxicilline</u></b>
<b><u>Gewoonlijk gevoelige species</u></b>
<u>Grampositieve aeroben:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <u>Bètahemolytische streptokokken (Groepen A, B, C en G)</u> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b><u>Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</u></b>
<u>Gramnegatieve aëroben:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Grampositieve aeroben:</u> Coagulasenegatieve stafylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>†</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptococcus viridansgroep
<u>Grampositieve anaeroben:</u> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Gramnegatieve anaëroben:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Andere:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b><u>Inherent resistente organismen</u></b> <sup>†</sup>
<u>Grampositieve aeroben:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>†</sup>
<u>Gramnegatieve aëroben:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>
<u>Gramnegatieve anaëroben:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (veel stammen van <i>Bacteroides fragilis</i> zijn resistent).
<u>Andere:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
†Natuurlijke intermediaire gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen

resistentiemechanisme.

‡ Bijna alle *S.aureus* zijn resistent tegen amoxicilline als gevolg van de productie van penicillinase. Bovendien zijn alle methicillineresistente stammen resistent tegen amoxicilline.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Amoxicilline dissocieert volledig in een waterige oplossing bij een fysiologische pH. Het wordt snel en goed geabsorbeerd via orale toediening. Na orale toediening is amoxicilline voor ongeveer 70% biologisch beschikbaar. De tijd nodig om de piekplasmaconcentratie ( $T_{max}$ ) te bereiken is ongeveer één uur.

De farmacokinetische resultaten van een studie waarin amoxicilline in een dosering van 250 mg driemaal per dag in nuchtere toestand werd toegediend aan groepen gezonde vrijwilligers, worden hieronder weergegeven.

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ * (uur)	AUC (0-24 uur) ( $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ )	$T_{1/2}$ (u)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mediaan (spreiding)			

Tussen 250 tot 3000 mg is de biologische beschikbaarheid lineair in verhouding tot de dosering (gemeten aan  $C_{max}$  en AUC). De absorptie wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

Hemodialyse kan worden gebruikt om amoxicilline te elimineren.

### Distributie

Ongeveer 18% van de totale hoeveelheid amoxicilline in het plasma is gebonden aan eiwitten en het ogenschijnlijke distributievolume is ongeveer 0,3 tot 0,4 l/kg.

Na intraveneuze toediening werd amoxicilline teruggevonden in de galblaas, het abdominaal weefsel, de huid, vet, spierweefsel, synoviaal en peritoneaal vocht, gal en etter. Amoxicilline verspreidt zich onvoldoende in het cerebrospinale vocht.

In dierexperimenteel onderzoek zijn er geen aanwijzingen voor significante weefselretentie van medicamenteus materiaal. Zoals de meeste penicillines kan amoxicilline in moedermelk worden teruggevonden (zie rubriek 4.6).

Er werd aangetoond dat amoxicilline door de placentabarière gaat (zie rubriek 4.6).

### Biotransformatie

Amoxicilline wordt gedeeltelijk in de urine uitgescheiden als het inactieve penicilloïnezuur in hoeveelheden die overeenkomen met hoogstens 10 tot 25% van de initiële dosis.

### Eliminatie

De belangrijkste eliminatieweg voor amoxicilline is via de nieren.

Bij gezonde proefpersonen heeft amoxicilline een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 l/uur. Amoxicilline wordt voor ongeveer 60

tot 70% in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden tijdens de eerste 6 uur na toediening van één enkele dosis van 250 mg of 500 mg amoxicilline. In verschillende studies werd vastgesteld dat de urinaire excretie van amoxicilline gedurende 24 uur 50-85% bedraagt.

Concomitant gebruik van probenecid vertraagt de excretie van amoxicilline (zie rubriek 4.5).

### Leeftijd

De eliminatiehalfwaardetijd van amoxicilline bij kinderen van ongeveer 3 maanden tot 2 jaar is vergelijkbaar met die van oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (onder wie premature pasgeborenen) mag het geneesmiddel de eerste levensweek niet vaker worden toegediend dan tweemaal per dag gezien de onrijpheid van de renale eliminatieweg. Aangezien oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie vertonen, is voorzichtigheid geboden bij het selecteren van de dosering en kan het nuttig zijn de nierfunctie te monitoren.

### Geslacht

Na orale toediening van amoxicilline aan gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen heeft het geslacht geen significante invloed op de farmacokinetiek van amoxicilline.

### Nierinsufficiëntie

De totale serumklaring van amoxicilline vermindert naarmate de nierfunctie daalt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie en de leverfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies met amoxicilline uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Crospovidon type A  
Siliciumdioxide  
Xanthaangom  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Acesulfaam-K  
Natriumsaccharine  
Aardbeismaak (maltodextine, triethylcitraat (E1505), smaakcomponenten, propyleenglycol en benzylalcohol)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Poeder voor orale suspensie: 2 jaar  
Gereconstitueerde suspensie: 10 dagen

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Poeder voor orale suspensie: Bewaren beneden 25 °C.

Gereconstitueerde suspensie: Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amoxicilline EG 500 mg/5 ml poeder voor orale suspensie is gevuld in een bruine glazen fles met een nominaal volume van 100 ml (voor 60 ml orale suspensie) of 150 ml (voor 100 ml of 125 ml orale suspensie) afgesloten met een witte schroefdop. Deze flessen zijn verpakt in een doos met doseermaat/doseermaten; een PE-spuit van 6 ml en/of een PS-lepel van 10 ml en/of een PS-lepel van 5 ml en/of een PP-maatbeker van 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Instructies voor reconstitutie

Voor gebruik controleren of de afsluiting van de dop intact is.

De fles omkeren en schudden om het poeder los te maken.

De fles vullen met water tot juist onder de streep op het etiket van de fles.

Omkeren en goed schudden, het schuim laten zinken, daarna water bijvullen tot de streep.

Opnieuw omkeren en krachtig schudden.

Goed schudden voor elke dosisinname.

Nadere informatie voor de bereiding van de orale suspensie in de apotheek

<b>Sterkte</b>	<b>Toe te voegen hoeveelheid water (ml)</b>	<b>Uiteindelijke hoeveelheid van de gereconstitueerde orale suspensie (ml)</b>
<b>500 mg/5 ml</b>	54	60
	88	100
	109	125

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

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

BE499297

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/07/2016.

Datum van de laatste verlenging: 14/05/2021.

**10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023.

Datum van herziening van de tekst: 01/2023.