SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clamoxyl 125 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie
Clamoxyl 250 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

125 mg/5 ml poeder voor orale suspensie (flessen)
Na reconstitutie bevat elke 5 ml orale suspensie amoxicillinetrihydraat equivalent aan 125 mg amoxicilline (25 mg per ml).

Hulpstoffen met bekend effect:

Bevat 16 mg aspartaam (E951) per 5 ml (3,2 mg per ml).
Bevat 6,5 mg natrium per 5 ml (1,3 mg per ml).
Bevat 8,5 mg natriumbenzoaat per 5 ml (1,7 mg per ml).
Bevat maltodextrine (dat glucose bevat).
Bevat sporen van benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

250 mg/5 ml poeder voor orale suspensie (flessen)
Na reconstitutie bevat elke 5 ml orale suspensie amoxicillinetrihydraat equivalent aan 250 mg amoxicilline (50 mg per ml).

Hulpstoffen met bekend effect:

Bevat 16 mg aspartaam (E951) per 5 ml (3,2 mg per ml).
Bevat 7,0 mg natrium per 5 ml (1,4 mg per ml).
Bevat 8,5 mg natriumbenzoaat per 5 ml (1,7 mg per ml).
Bevat maltodextrine (dat glucose bevat).
Bevat sporen van benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie
Wit poeder met geelachtige korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clamoxyl is geïndiceerd voor de behandeling van 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 exacerbaties van chronische bronchitis
- Community acquired pneumonie
- Acute cystitis
- Asymptomatische bacteriurie tijdens de zwangerschap
- Acute pyelonefritis
- Tyfus en paratyfus
- Tandabces met zich uitbreidende cellulitis
- Prothetische gewrichtsinfecties
- Uitroeiing van *Helicobacter pylori*
- Ziekte van Lyme

Clamoxyl is ook geïndiceerd voor de profylaxe van endocarditis.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Clamoxyl 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 infectie
- de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt; zoals hieronder getoond

De duur van de behandeling hangt af van 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 ≥ 40 kg

Indicatie*	**Dosis***
Acute bacteriële sinusitis	250 mg tot 500 mg om de 8 uur of 750 mg tot 1 g om de 12 uur Bij ernstige infecties 750 mg tot 1 g om de 8 uur Acute cystitis kan worden behandeld met 3 g tweemaal per dag gedurende één dag
Asymptomatische bacteriurie tijdens de zwangerschap	
Acute pyelonefritis	
Tandabces met zich uitbreidende cellulitis	
Acute cystitis	
Acute otitis media	500 mg om de 8 uur, 750 mg tot 1 g om de 12 uur Bij ernstige infecties 750 mg tot 1 g om de 8 uur gedurende 10 dagen
Acute streptokkentonsillitis en -faryngitis	
Acute exacerbaties van chronische bronchitis	
Community acquired 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 per os, enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor de procedure
Uitroeiing van *Helicobacter pylori*	750 mg tot 1 g tweemaal per dag in combinatie

Indicatie*	**Dosis***
	met een protonpompremmer (bv. omeprazol, lansoprazol) en een ander antibioticum (bv. clarithromycine, metronidazol) gedurende 7 dagen
Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Vroeg stadium: 500 mg tot 1 g om de 8 uur tot maximaal 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 maximaal 6 g/dag in verdeelde doses gedurende 10 tot 30 dagen
* Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie	

Kinderen < 40 kg

Indicatie[+]	**Dosis**[+]
Acute bacteriële sinusitis	20 tot 90 mg/kg/dag in verdeelde doses*
Acute otitis media	
Community acquired 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 verdeeld over drie doses
Profylaxe van endocarditis	50 mg/kg per os, enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor de procedure
Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Vroeg stadium: 25 tot 50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses gedurende 10 tot 21 dagen Laat stadium (systemische aantasting): 100 mg/kg/dag verdeeld over drie doses gedurende 10 tot 30 dagen
[+] Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie. *Alleen bij doses in het bovenste doseringsbereik moet een schema van twee doses per dag worden overwogen.	

Ouderen

Een aanpassing van de dosering wordt niet nodig geacht.

Nierinsufficiëntie

GFR (ml/min.)	**Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg**	**Kinderen < 40 kg**[#]
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 een gift per dag (maximaal 500 mg)
[#] In de meeste gevallen gaat de voorkeur uit naar een parenterale behandeling.		

Bij patiënten die hemodialyse krijgen

Amoxicilline kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

	Hemodialyse
Volwassenen en kinderen > 40 kg	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.
Kinderen < 40 kg	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 regelmatig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Wijze van toediening

Clamoxyl poeder voor orale suspensie moet door de mond. worden ingenomen.

De absorptie van Clamoxyl poeder voor orale suspensie 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 voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Deze orale formulering kan geschikt zijn voor patiënten die geen capsules kunnen inslikken. Afhankelijk van de dosering zijn er andere presentaties beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Voor een behandeling met amoxicilline wordt gestart, moet zorgvuldig worden gevraagd 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 reacties 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 treden vaker op bij individuen met een voorgeschiedenis van penicillineovergevoeligheid en atopische individuen. 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 ademhalingssymptomen. Verdere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie omvatten. Er zijn ernstige gevallen geweest, waaronder progressie tot shock. Als er een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met amoxicilline worden stopgezet en moet een geschikte alternatieve behandeling worden ingesteld.

Hemofagocytische lymfohistiocytose

Er is melding gemaakt van hemofagocytische lymfohistiocytose (HLH) bij patiënten die amoxicilline krijgen (zie rubriek 4.8). HLH is een levensbedreigend syndroom dat gekenmerkt wordt door koorts, huiduitslag, neurologische symptomen, hepato- en/of splenomegalie, lymfadenopathie, cytopenie, een hoge plasmaspiegel van ferritine en hypertriglyceridemie.

De patiënten moeten worden gevolgd op tekenen en symptomen van HLH. Bij vermoeden van HLH moet amoxicilline worden onderbroken voor diagnostisch onderzoek en moet een behandeling voor HLH worden opgestart. Als de diagnose van HLH bevestigd wordt, moet de toediening van amoxicilline worden stopgezet.

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 met name van toepassing indien 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 (bv. voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, behandelde epilepsie of meningeale aandoeningen) (zie rubriek 4.8).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosis worden aangepast volgens de mate van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Huidreacties

Het optreden van een veralgemeend erytheem met pustulae en koorts bij het starten van de behandeling kan een symptoom zijn van een acute, veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP, zie rubriek 4.8). In dat geval moet amoxicilline worden stopgezet en is latere toediening gecontra-indiceerd.

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

Jarisch-herxheimerreactie

Een 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 kiemen.

Met antibiotica samenhangende colitis is gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen. De ernst ervan kan gaan van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk die diagnose voor ogen te houden bij patiënten die diarree krijgen 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. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd in die situatie.

Langere behandeling

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

Anticoagulantia

Een verlengde protrombinetijd is zelden gerapporteerd bij patiënten die amoxicilline kregen. Er moet worden gezorgd voor een geschikte monitoring als tevens anticoagulantia worden voorgeschreven. Een aanpassing 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) gezien, overwegend met parenterale behandeling. Tijdens toediening van hoge doses amoxicilline is het raadzaam voldoende vocht toe te dienen en te zorgen voor een goede diurese om de mogelijkheid van vorming van amoxicilline-kristalurie te verkleinen. Bij patiënten met een blaaskatheter moet regelmatig worden gecontroleerd of de katheter nog doorgankelijk is (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.

Belangrijke informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met fenylketonurie.

Dit geneesmiddel bevat maltodextrine (dat glucose bevat). Patiënten met een zeldzame glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat natriumbenzoaat (E211), dat een licht irriterend effect heeft op de ogen, de huid en de slijmvliezen. Kan het risico op geelzucht verhogen bij pasgeboren baby's.

Dit geneesmiddel bevat sporen van benzylalcohol in het aroma. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

125 mg/5 ml poeder voor orale suspensie (flessen)
Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel 0,06 mmol (1,3 mg) natrium per ml. Patiënten die een gecontroleerd natriumdieet volgen, moeten hier rekening mee houden.

250 mg/5 ml poeder voor orale suspensie (flessen)
Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel 0,06 mmol (1,4 mg) natrium per ml. Patiënten die een gecontroleerd natriumdieet volgen, moeten hier rekening mee houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenecide

Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide verlaagt de afscheiding van amoxicilline uit de niertubuli. Gelijktijdig gebruik van probenecide 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 worden in de praktijk veel gebruikt zonder meldingen van interactie. In de literatuur zijn echter gevallen van een verhoogde international normalised ratio beschreven bij patiënten die acenocoumarol of warfarine kregen en bij wie een amoxicillinekuur 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 om de dosering van orale anticoagulantia aan te passen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Methotrexaat

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Beperkte gegevens over het gebruik van amoxicilline tijdens de zwangerschap bij de mens wijzen niet op een hoger risico op aangeboren misvormingen. Amoxicilline mag tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's van de behandeling.

Borstvoeding

Amoxicilline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk met een mogelijk risico op sensibilisering. Vandaar dat diarree en fungusinfectie van de slijmvliezen kunnen optreden bij een met moedermelk gevoede zuigeling zodat de borstvoeding misschien moet worden stopgezet. Amoxicilline mag tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt na evaluatie van de risico-batenverhouding door de behandelende arts.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van amoxicilline op de vruchtbaarheid bij de mens. Reproductiestudies bij dieren hebben geen effecten op de vruchtbaarheid getoond.

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

Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (bijv. allergische reacties, duizeligheid, convulsies) die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen zijn diarree, nausea en huiduitslag.

De bijwerkingen afgeleid van klinische studies en postmarketingbewaking met amoxicilline gerangschikt volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse worden hieronder opgesomd.

De volgende bewoordingen werden gebruikt om het optreden van bijwerkingen te classificeren.
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	
Zeer zelden	Mucocutane candidiase
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Reversibele leukopenie (waaronder ernstige neutropenie of agranulocytose), reversibele trombocytopenie en hemolytische anemie. Verlenging van de bloedingstijd en de protrombinetijd (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Ernstige allergische reacties zoals angio-oedeem, anafylaxie, serumziekte en overgevoeligheidsvasculitis (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Jarisch-herxheimerreactie, hemofagocytische lymfohistiocytose (zie rubriek 4.4).
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer zelden	Hyperkinesie, duizeligheid en convulsies (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	aseptische meningitis
Hartaandoeningen	
Niet bekend	Kounis-syndroom (zie rubriek 4.4).
Maag-darmstelselaandoeningen	
Gegevens van klinische studies	
*Vaak	Diarree en nausea
*Soms	Braken
Postmarketinggegevens	
Zeer zelden	Met antibiotica samenhangende colitis (waaronder pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis, zie rubriek 4.4). Zwarte, harige tong Oppervlakkige verkleuring van de tanden[#]
Niet bekend	Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom (zie rubriek 4.4).
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische icterus. Een matige stijging van AST en/of ALT.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Gegevens van klinische studies	
*Vaak	Huiduitslag
*Soms	Urticaria en pruritus
Postmarketinggegevens	
Zeer zelden	Huidreacties zoals erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleuze en exfoliatieve dermatitis, acute, veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP) en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Lineaire IgA ziekte, geneesmiddelenreactie met symmetrisch erytheem in de huidplooien (SDRIFE of bavianensyndroom) (zie rubriek 4.4).
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer zelden	Interstitiële nefritis
Niet bekend	Kristalurie (waaronder acuut nierletsel) (zie rubrieken 4.4 en 4.9).
* De incidentie van die bijwerkingen werd afgeleid van klinische studies met in het totaal ongeveer 6.000 volwassen en pediatrische patiënten die amoxicilline innamen. [#] Oppervlakkige verkleuring van de tanden is gerapporteerd bij kinderen. Een goede mondhygiëne kan helpen om 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

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

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen van overdosering

Er kunnen gastro-intestinale symptomen (zoals nausea, braken en diarree) en stoornissen van de vocht- en elektrolytenbalans optreden. Amoxicilline-kristalurie in sommige gevallen leidend tot nierfalen, is waargenomen (zie rubriek 4.4). Er kunnen convulsies 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 verbreed spectrum, ATC-code: J01CA04.

Werkingsmechanisme

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

Amoxicilline kan worden afgebroken door bètalactamasen, die worden geproduceerd door resistente bacteriën. Het werkingsspectrum van amoxicilline alleen omvat dan ook niet de organismen die die enzymen produceren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De tijd boven de minimale remmende concentratie (t > MIC) wordt beschouwd als de belangrijkste determinant van werkzaamheid van amoxicilline.

Mechanismen van resistentie

De belangrijkste mechanismen van resistentie tegen amoxicilline zijn:

- inactivering door bacteriële bètalactamasen
- afwijking van PBP's, waardoor de affiniteit van het antibacteriële agens voor het doelwit vermindert

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

Breekpunten

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

De prevalentie van resistentie kan geografisch en mettertijd variëren voor geselecteerde species. Lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig, moet advies van een expert worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het antibioticum bij minstens bepaalde infecties twijfelachtig is.

***In-vitro*gevoeligheid van micro-organismen voor amoxicilline**
Doorgaans gevoelige species
Grampositieve aeroben: *Enterococcus faecalis* Bètahemolytische streptokokken (groep A, B, C en G) *Listeria monocytogenes*
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Gramnegatieve aeroben: *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Helicobacter pylori* *Proteus mirabilis* *Salmonella* typhi *Salmonella* paratyphi *Pasteurella multocida*
Grampositieve aeroben: Coagulasenegatieve stafylokokken *Staphylococcus aureus*[£] *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus viridans*groep

Grampositieve anaeroben: *Clostridium* spp.
Gramnegatieve anaeroben: *Fusobacterium* spp.
Andere: *Borrelia burgdorferi*
Inherent resistente organismen†
Grampositieve aeroben: *Enterococcus faecium*†
Gramnegatieve aeroben: *Acinetobacter* spp. *Enterobacter* spp. *Klebsiella* spp. *Pseudomonas* spp.
Gramnegatieve anaeroben: *Bacteroides* spp. (veel stammen van *Bacteroides fragilis* zijn resistent).
Andere: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.
† Van nature uit intermediaire gevoeligheid indien geen verworven mechanisme van resistentie. £ Bijna alle *S.aureus* zijn resistent tegen amoxicilline als gevolg van de productie van penicillinase. Bovendien zijn alle methicilline-resistente stammen resistent tegen amoxicilline.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Amoxicilline dissocieert volledig in een waterige oplossing bij een fysiologische pH. Amoxicilline wordt snel en goed geabsorbeerd na orale toediening. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van amoxicilline ongeveer 70%. 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}	T_{max}*	AUC $_{(0\text{-}24\ uur)}$	T ½
(µg/ml)	(uur)	(µg.uur/ml)	(uur)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediane waarde (spreiding)			

Met doseringen van 250 tot 3.000 mg is de biologische beschikbaarheid lineair in verhouding tot de dosering (gemeten aan de C_{max} en de AUC). De absorptie wordt niet beïnvloed door voedselinname.

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, abdominaal weefsel, huid, vet, spierweefsel, gewrichts- en peritoneaal vocht, gal en etter. Amoxicilline verspreidt zich onvoldoende in het cerebrospinale vocht.

In dierstudies waren er geen aanwijzingen van significante weefselretentie van van het geneesmiddel afgeleid materiaal. Zoals de meeste penicillines kan amoxicilline in moedermelk worden teruggevonden (zie rubriek 4.6).

Amoxicilline gaat door de placentabarrière (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Amoxicilline wordt gedeeltelijk in de urine geëxcreteerd als inactief penicilloïnezuur in hoeveelheden gaande tot 10-25% van de initiële dosis.

Eliminatie

Amoxicilline wordt vooral via de nieren geëlimineerd.

Amoxicilline heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 l/uur bij gezonde proefpersonen. Amoxicilline wordt voor ongeveer 60-70% in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden tijdens de eerste 6 uur na toediening van één enkele dosis van 250 mg of 500 mg. In meerdere studies bedroeg de urinaire excretie van amoxicilline 50-85% in 24 uur.

Concomiterend gebruik van probenecide 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 bij oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (met inbegrip van te vroeg geboren pasgeborenen) mag amoxicilline tijdens de eerste week van het leven niet vaker dan tweemaal per dag worden toegediend gezien de immaturiteit van de renale eliminatieweg. Aangezien oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, moet de dosering zorgvuldig worden geselecteerd en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te volgen.

Geslacht

Na orale toediening van amoxicilline aan gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen had het geslacht geen significante impact 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 dan 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 conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er werden geen studies van het carcinogene potentieel uitgevoerd met amoxicilline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarboxymethylcellulose 12
Citroen-perzik-aardbeismaak (met inbegrip van maltodextrine en sporen van benzylalcohol)
Crospovidon (type A)
Aspartaam (E951)
Natriumbenzoaat (E211)
Xanthaangom (E415)
Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder: 3 jaar
Gereconstitueerde suspensie: 14 dagen
Gereconstitueerde suspensies: bewaren beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Clamoxyl 125 mg/5 ml poeder voor orale suspensie wordt geleverd in flessen van helder glas (Eur. Ph. type III) met een nominaal volume van 107 ml (voor de presentatie van 60 ml) of 147 ml (voor de presentatie van 100 ml) afgesloten met een kindveilige polypropyleen dop die gevoerd is met polymeer. Deze primaire verpakkingen zijn verpakt in een doos met een gegradueerde maatlepel van 2,5 ml en 5 ml.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Clamoxyl 250 mg/5 ml poeder voor orale suspensie wordt geleverd in flessen van helder glas (Eur. Ph. type III) met een nominaal volume van 107 ml (voor de presentatie van 60 ml) of 147 ml (voor de presentatie van 100 ml) afgesloten met een kindveilige polypropyleen dop die gevoerd is met

polymeer. Deze primaire verpakkingen zijn verpakt in een doos met een gegradueerde maatlepel van 2,5 ml en 5 ml.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie:
Controleer voor gebruik of de verzegeling intact is.
Keer de fles om en schud om het poeder los te maken.
Vul de fles met water tot net onder het merkteken op het etiket op de fles.
Keer om en schud goed, wacht tot het schuim oplost, en vul daarna met water tot het merkteken. Keer om en schud opnieuw goed.
Schud goed voor inname van elke dosis.
Gebruik de maatlepel die bij de fles wordt geleverd.

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

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

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

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

Clamoxyl 125 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie	BE080595
Clamoxyl 250 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie	BE080577

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Clamoxyl 125 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie: juli 1973
Clamoxyl 250 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie: 13 juni 1973

Datum van laatste verlenging: 25 augustus 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

9 september 2026 (versie 46)

Goedkeuringsdatum FAGG: 09/2026