

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Delamoxyle 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat natriumamoxicilline equivalent aan 1 g amoxicilline.

#### Hulpstof met bekend effect

Natrium 63 mg (2,74 mmol) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Injectieflacons met een wit tot gebroken wit, steriel poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

- Ernstige infecties van het oor, de neus en de keel (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en sinusitis indien gepaard gaande met ernstige systemische tekenen en symptomen)
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis
- Community acquired pneumonie
- Acute cystitis
- Acute pyelonefritis
- Ernstig tandabces met zich uitbreidende cellulitis
- Prothetische gewrichtsinfecties
- Ziekte van Lyme
- Bacteriële meningitis
- Bacteriëmie die optreedt in samenhang met, of die vermoedelijk samenhangt met één van de hierboven opgesomde infecties.

Delamoxyle is ook geïndiceerd voor de behandeling en 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 Delamoxyle 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 $\geq$ 40 kg**

<b>Indicatie*</b>	<b>Dosis*</b>
Ernstige infectie van oor, neus en keel (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottis en sinusitis wanneer deze gepaard gaan met ernstige systemische tekenen en symptomen)	750 mg tot 2 g om de 8 uur, of 2 g om de 12 uur, maximaal 12 g/dag
Acute exacerbaties van chronische bronchitis	
Community acquired pneumonie	
Acute cystitis	
Acute pyelonefritis	
Ernstig tandabces met zich uitbreidende cellulitis	750 mg tot 2 g om de 8 uur, of 2 g om de 12 uur, maximaal 12 g/dag
Prothetische gewrichtsinfecties	
Profylaxe van endocarditis	2 g enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor de procedure.
Behandeling van endocarditis	1 g tot 2 g om de 4 tot 6 uur, maximaal 12 g/dag
Bacteriële meningitis	1 g tot 2 g om de 4 tot 6 uur, maximaal 12 g/dag
Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Laat stadium (systemische aantasting): 2 g om de 8 uur
Bacteriëmie die optreedt in samenhang met, of die vermoedelijk samenhangt met een van de in rubriek 4.1 opgesomde infecties	1 g tot 2 g om de 4, 6 of 8 uur, maximaal 12 g/dag
* Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie.	

### ***Intramusculair:***

Maximale dagdosis: 4 g/dag.

Maximale enkelvoudige dosis: 1 g.

### Kinderen < 40 kg

<b>Zuigelingen en peuters &gt;3 maanden en kinderen &lt; 40 kg</b> <b>Indicatie*</b>	<b>Dosis*</b>
Ernstige infectie van oor, neus en keel (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottis en sinusitis wanneer deze gepaard gaan met ernstige systemische tekenen en symptomen)	20 tot 200 mg/kg/dag verdeeld over 2 tot 4 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
Community acquired pneumonie	
Acute cystitis	
Acute pyelonefritis	
Ernstig tandabces met zich uitbreidende cellulitis	
Profylaxe van endocarditis	50 mg/kg enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor de procedure
Behandeling van endocarditis	200 mg/kg/dag verdeeld over 3 tot 4 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
Bacteriële meningitis	100 tot 200 mg/kg/dag verdeeld over 3 tot 4 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Vroeg stadium: 25 tot 50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses gedurende 10 dagen (bereik van 10 tot 21 dagen)  Laat stadium (systemische aantasting): 50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses
Bacteriëmie die optreedt in samenhang met, of die vermoedelijk samenhangt met een van de in rubriek 4.1 opgesomde infecties	50 tot 150 mg/kg/dag verdeeld over 3 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
* Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie.	

<b>Pasgeborenen ≥ 4kg en zuigelingen tot 3 maanden</b> <b>Indicatie*</b>	<b>Dosis*</b>
Meeste infecties	Gebruikelijke dagdosis van 20 tot 150 mg/kg/dag verdeeld over 3 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
Behandeling van endocarditis	150 mg/kg/dag verdeeld over 3 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
Bacteriële meningitis	150 mg/kg/dag verdeeld over drie doses
Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Vroeg stadium: 25 tot 50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses gedurende 10 dagen (bereik van 10 tot 21 dagen)  Laat stadium (systemische aantasting):

	50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses
Bacteriëmie die optreedt in samenhang met, of die vermoedelijk samenhangt met een van de in rubriek 4.1 opgesomde infecties	Gebruikelijke dagdosis van 50 tot 150 mg/kg/dag verdeeld over 3 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
* Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie.	

<b>Premature pasgeborenen &lt; 4kg</b>	<b>Dosis*</b>
<b>Indicatie*</b>	
Meeste infecties	Gebruikelijke dagdosis van 20 tot 100 mg/kg/dag verdeeld over 2 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
Behandeling van endocarditis	100 mg/kg/dag verdeeld over twee doses
Bacteriële meningitis	100 mg/kg/dag verdeeld over twee doses
Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Vroeg stadium: 25 tot 50 mg/kg/dag verdeeld over twee doses gedurende 10 dagen (bereik van 10 tot 21 dagen)  Laat stadium (systemische aantasting): 50 mg/kg/dag verdeeld over twee doses
Bacteriëmie die optreedt in samenhang met, of die vermoedelijk samenhangt met een van de in rubriek 4.1 opgesomde infecties	Gebruikelijke dagdosis van 50 tot 100 mg/kg/dag verdeeld over 2 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
* Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie.	

***Intramusculair:***

Maximale dagdosering: 120 mg/kg/dag verdeeld over 2 tot 6 gelijke doses.

**Ouderen**

Geen aanpassing nodig; zoals bij volwassenen.

**Nierinsufficiëntie**

<b>GFR (ml/min)</b>	<b>Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg</b>		<b>Kinderen &lt; 40 kg</b>	
	<b>Intraveneus</b>	<b>Intramusculair</b>	<b>Intraveneus</b>	<b>Intramusculair</b>
<b>meer dan 30</b>	Geen aanpassing	Geen aanpassing	Geen aanpassing	Geen aanpassing
<b>10 tot 30</b>	1g startdosis, daarna 500 mg tot 1 g tweemaal per dag	500 mg om de 12 uur	25 mg/kg tweemaal per dag	15 mg/kg om de 12 uur
<b>minder dan 10</b>	1 g startdosis, daarna 500 mg/dag	500 mg/dag in één enkele dosis	25 mg/kg/dag in één enkele dosis	15 mg/kg/dag in één enkele dosis

Bij patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan

Amoxicilline kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

	<b>Hemodialyse</b>	<b>Peritoneale dialyse</b>
--	--------------------	----------------------------

	<b>Intraveneus</b>	<b>Intramusculair</b>	<b>Intraveneus</b>	<b>Intramusculair</b>
<b>Volwassenen en kinderen <math>\geq</math> 40 kg</b>	1 g op het einde van de dialyse, daarna 500 mg om de 24 uur	500 mg tijdens de dialyse, 500 mg op het einde en daarna 500 mg om de 24 uur	1 g startdosis, daarna 500 mg/dag	500 mg/dag als één enkele dosis
<b>Kinderen &lt; 40 kg</b>	25 mg/kg startdosis en 12,5 mg/kg op het einde van de dialyse, daarna 25 mg/kg/dag	15 mg/kg tijdens en op het einde van de dialyse, daarna 15 mg/kg om de 24 uur	25 mg/kg/dag als één enkele dosis	15 mg/kg/dag als één enkele dosis

### Wijze van toediening

De toedieningsweg die standaard wordt aanbevolen, is via intraveneuze injectie of een intraveneus infuus. Intramusculaire toediening mag enkel worden overwogen als de intraveneuze weg niet mogelijk is of minder geschikt is voor de patiënt.

#### ***Intraveneus***

Delamoxyle kan worden toegediend als een trage intraveneuze injectie over 3 tot 4 minuten direct in een ader of via een infuuslijn als een infusie van 20 tot 30 minuten.

#### ***Intramusculair***

De eenmalige maximumdosis per toediening is 1 g bij volwassenen en kinderen  $\geq$  40 kg.

Injecteer per keer niet meer dan 60 mg/kg bij kinderen < 40 kg.

### **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. Als er een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met amoxicilline worden stopgezet en moet een geschikte alternatieve behandeling worden ingesteld.

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

### Niet-gevoelige 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 pathoog 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 Delamoxyle 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 kiemen

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 amoxicillinekristalurie 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 oestriolttestresultaten bij zwangere vrouwen verstoren.

#### Belangrijke informatie over hulpstoffen

1 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Dit geneesmiddel bevat 63 mg (2,74 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet moeten volgen.

### **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 op het vermogen om machines te bedienen. 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 ( $\geq 1/10$ )

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 candidiase
<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 de protrombinetijd (zie rubriek 4.4).
<b><u>Immuunsysteemaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Ernstige allergische reacties zoals angio-oedeem, anafylaxie, serumziekte en overgevoeligheidsvasculitis (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Jarisch-herxheimerreactie (zie rubriek 4.4)
<b><u>Zenuwstelselaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Hyperkinesie, duizeligheid, convulsies (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Aseptische meningitis
<b><u>Hartaandoeningen</u></b>	
Niet bekend	Kounis-syndroom
<b><u>Maagdarmstelselaandoeningen</u></b>	
<i>Gegevens van klinische studies</i>	
*Vaak	Diarree en nausea
*Soms	Braken
<i>Postmarketinggegevens</i>	
Zeer zelden	Met antibiotica samenhangende colitis (waaronder pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis, zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom
<b><u>Lever- en galaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische icterus. Een matige stijging van AST en/of ALT.
<b><u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u></b>	

<i>Gegevens van klinische studies</i>	
*Vaak	Huiduitslag
*Soms	Urticaria en pruritus
<i>Postmarketinggegevens</i>	
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
<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)
* De incidentie van die bijwerkingen werd afgeleid van klinische studies met in het totaal ongeveer 6.000 volwassen en pediatrische patiënten die amoxicilline innamen.	

#### 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:

#### **België**

Federaal Agentschap voor  
Geneesmiddelen en  
Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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. Amoxicillinekristalurie, 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).

Er zijn gevallen gerapporteerd van neerslag van amoxicilline in blaaskatheters, overwegend na intraveneuze toediening van hoge doses. De doorgankelijkheid van de katheter moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

##### 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 breed 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

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

Organisme	MIC-breekpunt (mg/l)	
	Gevoelig ≤	Resistent >
Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota <sup>2</sup>	Nota <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8
Streptokokken groep 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>Streptococcus viridans</i> groep	0,5	2
<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>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 aan 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. Gebruik in voorkomend geval het MIC-breekpunt  $S \leq 0,5$  mg/l.

<sup>2</sup> De meeste stafylokokken produceren penicillinase en zijn resistent tegen amoxicilline. Meticillineresistente 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 groep 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. Bètalactamaseproducerende kiemen moeten worden gerapporteerd als resistent.

<sup>8</sup> De 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 3 of 4 doses per dag x 0,5 g (1,5 tot 2 g/dag).

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**

(verworven resistentie >10%)

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

De farmacokinetische resultaten van studies waarin amoxicilline als een intraveneuze bolusinjectie werd toegediend aan groepen gezonde vrijwilligers, worden hieronder weergegeven.

Gemiddelde farmacokinetische parameters				
<i>Intraveneuze bolusinjectie</i>				
Toegediende dosis	Piekserumconc. (µg/ml)	T 1/2 (uur)	AUC (µg.uur/ml)	Urinaire oogst (% 0 tot 6 uur )
500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
1.000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4

### 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).

### 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 tot 85% in 24 uur.

Concomiterend gebruik van probenecide vertraagt de excretie van amoxicilline (zie rubriek 4.5).

### Geslacht

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

## 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.

## Nierinsufficiëntie

De totale serumklaring van amoxicilline vermindert naarmate de nierfunctie daalt (zie rubriek 4.2).

## 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**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve die die in rubriek 6.6 worden vermeld.

Delamoxyle mag niet worden vermengd met bloedproducten, andere eiwithoudende vloeistoffen zoals eiwithydrolysaten of met intraveneuze vetemulsies. Bij concomiterende toediening met een aminoglycoside mogen de antibiotica niet worden gemengd in de spuit, de intraveneuze vloeistofhouder of toedieningsset omdat het aminoglycoside in die omstandigheden zijn activiteit verliest.

Delamoxyle oplossingen mogen niet worden gemengd met infusen van dextraan of bicarbonaat.

### **6.3 Houdbaarheid**

Poeder in injectieflacons: 36 maanden

Gereconstitueerde injectieflacons (voor intraveneuze injectie of voor verdunning voor infusie), zie rubriek 6.6.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde, verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Delamoxyle 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie is verpakt in een injectieflacon van helder Ph. Eur. type II- of III-glas van 20 ml, met een sluiting van chloorbutylrubber (Ph. Eur. type I) en een verzegelde afdichtring.

Verpakkingen met 1, 10 of 30 injectieflacon(s).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

##### Intraveneuze toediening

Injectieflacon	Verdunningsmiddel (ml)
1 g	20

Water voor injecties is het normale verdunningsmiddel.

Tijdens reconstitutie kan al dan niet een roze verkleuring optreden. Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal kleurloos of licht strogeel. Alle oplossingen moeten voor injectie goed worden geschud.

Als amoxicilline 1 g met een rechtstreekse injectie wordt toegediend, moet het binnen 20 minuten na reconstitutie worden toegediend.

**Bereiding van intraveneuze infusen en stabiliteit:** voeg de gereconstitueerde oplossing van 1 g (bereid zoals hierboven beschreven) meteen toe aan 100 ml infusievloeistof (bijv. met een minizak of inlineburette).

Intraveneus amoxicilline kan in allerlei verschillende intraveneuze vloeistoffen worden gegeven. Met de aanbevolen volumes van de volgende infusievloeistoffen worden bij 20 °C toereikende antibioticac concentraties bereikt:

Intraveneuze oplossing	Stabiliteitsperiode bij 20°C
Water voor injectie Ph. Eur.	4 u
Natriumchloride BP 0,9% w/v	4 u
Samengeteld natriumchloride BPC 1959 (ringeroplossing)	2 u
Samengesteld natriumlactaat BP (ringerlactaat: oplossing van Hartmann)	30 min
5% dextrose injectie BP	20 min
0,18% w/v natriumchloride plus 4% dextrose BP	30 min

Infusies die gereconstitueerd worden en bij kamertemperatuur worden bewaard, moeten binnen de vermelde tijd volledig toegediend zijn.

##### Intramusculaire toediening



<b>Injectieflacon</b>	<b>Verdunningsmiddel</b>
1 g	2,5 ml water voor injectie Ph.Eur.

De eenmalige maximumdosis per keer is 1 g.

Alle oplossingen moeten voor injectie goed worden geschud en moeten onmiddellijk na reconstitutie worden toegediend.

Eventuele overblijvende oplossing van antibioticum moet worden weggegooid.

Voor eenmalig gebruik.

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

Laboratoires DELBERT  
49 rue Rouelle 75015 Paris  
FRANKRIJK

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

Delamoxyle 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie BE109417

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: januari 1978  
Datum van laatste verlenging: 25/08/2008

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2024