

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline Prolepha 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Amoxicilline Prolepha 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Amoxicilline Prolepha 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Amoxicilline Prolepha 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat natriumamoxicilline equivalent aan 250 mg, 500 mg, 1 g of 2 g amoxicilline.

Hulpstof met bekend effect: natrium

Elke injectieflacon Amoxicilline Prolepha 250 mg bevat ongeveer 16 mg (0,68 mmol) natrium.
Elke injectieflacon Amoxicilline Prolepha 500 mg bevat ongeveer 32 mg (1,37 mmol) natrium.
Elke injectieflacon Amoxicilline Prolepha 1 g bevat ongeveer 63 mg (2,74 mmol) natrium.
Elke injectieflacon Amoxicilline Prolepha 2 g bevat ongeveer 126 mg (5,47 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

Injectieflacons met een wit tot gebroken wit, steriel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline Prolepha is geïndiceerd voor de behandeling van de 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
- Gemeenschap-verworven (*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.

Amoxicilline Prolepha 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 Amoxicilline Prolepha 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 plaats van de 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

<i>Indicatie*</i>	<i>Dosis*</i>
Ernstige infectie van oor, neus en keel (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis 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	
Gemeenschap-verworven (<i>community-acquired</i>) 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 als 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 dagelijkse dosis: 4 g/dag.

Maximale enkelvoudige dosis: 1 g.

Kinderen < 40 kg

<i>Zuigelingen en peuters > 3 maanden en kinderen < 40 kg</i> <i>Indicatie*</i>	<i>Dosis*</i>
Ernstige infectie van oor, neus en keel (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en	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

sinusitis wanneer deze gepaard gaan met ernstige systemische tekenen en symptomen)	
Gemeenschap-verworven (<i>community acquired</i>) pneumonie	
Acute cystitis	
Acute pyelonefritis	
Ernstig tandabces met zich uitbreidende cellulitis	
Profylaxe van endocarditis	50 mg/kg als 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/dag of infusies van maximaal 50 mg/kg
*Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie.	

<i>Pasgeborenen ≥ 4 kg en zuigelingen tot 3 maanden</i> <i>Indicatie*</i>	<i>Dosis*</i>
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/dag of infusies van maximaal 50 mg/kg
*Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie.	

<i>Prematuren en pasgeborenen < 4 kg</i> <i>Indicatie*</i>	<i>Dosis*</i>
---	---------------

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/dag 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; net zoals bij volwassenen.

Nierinsufficiëntie

GFR (ml/min)	Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg		Kinderen < 40 kg	
	Intraveneus	Intramusculair	Intraveneus	Intramusculair
Hoger dan 30	Geen aanpassing	Geen aanpassing	Geen aanpassing	Geen aanpassing
10 tot 30	1 g 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
Minder dan 10	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

Patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan

Amoxicilline kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

	Hemodialyse		Peritoneale dialyse	
	Intraveneus	Intramusculair	Intraveneus	Intramusculair
Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg	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
Kinderen < 40 kg	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 standaard aanbevolen toedieningsroute is via intraveneuze injectie of intraveneuze infusie. Intramusculaire toediening mag alleen worden overwogen als de intraveneuze route niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt.

Intraveneus

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

Intramusculair

De maximale enkele dosis is 1 g bij volwassenen en kinderen ≥ 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 ander penicilline of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van een ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie) op een ander bètalactam-middel (zoals cefalosporine, 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 bètalactam-middelen (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). Deze reacties komen vaker voor bij personen met een overgevoeligheid voor penicillines in de anamnese en bij atopische personen. De behandeling met amoxicilline moet onmiddellijk worden gestaakt en worden vervangen door een geschikte andere behandeling indien zich een allergische reactie voordoet.

Het geneesmiddel geïnduceerde enterocolitisyndroom (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 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 pathogeen al gedocumenteerd is en gevoelig is of als het zeer waarschijnlijk is dat het 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 menigeale 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 gegeneraliseerde 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-Herxheimer-reactie

Een Jarisch-Herxheimer-reactie 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 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 prothrombinetijd 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 rubriek 4.5 en 4.8).

Kristalurie

Bij patiënten met een afgenomen urineproductie is in zeer zeldzame gevallen kristalurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, voornamelijk bij parenterale behandeling. Tijdens de 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 glucoseoxidase methoden te gebruiken.

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

Belangrijke informatie over hulpstoffen

Amoxicilline Prolepha 250 mg bevat ongeveer 16 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,78% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Amoxicilline Prolepha 500 mg bevat ongeveer 32 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,57% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Amoxicilline Prolepha 1 g bevat ongeveer 63 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Amoxicilline Prolepha 2 g bevat ongeveer 126 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 6,30% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenecide

Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide verlaagt de uitscheiding van amoxicilline in 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.

Tetracyclinen

Tetracyclinen 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 prothrombinetijd 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 meest voorkomende 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 ($\geq 1/100$, tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zeer zelden	Mucocutane candidiase
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Reversibele leukopenie (waaronder ernstige neutropenie of agranulocytose), reversibele trombocytopenie en hemolytische anemie. Verlenging van de bloedingstijd en de prothrombinetijd (zie rubriek 4.4).
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Ernstige allergische reacties zoals angio-oedeem, anafylaxie, serumziekte en overgevoeligheidsvasculitis (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Jarisch-Herxheimer-reactie (zie rubriek 4.4).
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Hyperkinesie, duizeligheid en convulsies (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Aseptische meningitis

<i>Hartaandoeningen</i>	
Niet bekend	Kounis-syndroom
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
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)
Niet bekend	Geneesmiddel geïnduceerd enterocolitisyndroom
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische geelzucht. Een matige stijging van AST en/of ALT.
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Gegevens van klinische studies	
*Vaak	Huiduitslag
*Soms	Urticaria en pruritus
Postmarketinggegevens	
Zeer zelden	Huidreacties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleuze en exfoliatieve dermatitis, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Lineaire IgA ziekte
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Interstitiële nefritis
Niet bekend	Kristalurie (waaronder acuut nierletsel)
<i>Hartaandoeningen</i>	
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.	

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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).

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

Behandeling

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 (bètalactam-antibioticum) 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 integrale 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 deze 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 bij gevoeligheidstesten

De Europese Commissie voor Antimicrobiële Gevoeligheidstesten (EUCAST) heeft MIC (minimale remmende concentratie) criteria opgesteld voor gevoeligheidstesten voor amoxicilline. Deze criteria zijn hier te vinden: 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. Indien nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het antibioticum bij ten minste sommige soorten infecties twijfelachtig is.

<i>In vitro</i> gevoeligheid van micro-organismen voor amoxicilline
<u>Algemeen gevoelige soorten</u>
<u>Grampositieve aëroben:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolytische streptokokken (Groepen A, B, C en G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</u>

Gramnegatieve aëroben:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Salmonella paratyphi

Pasteurella multocida

Grampositieve aëroben:

Coagulase negatieve staphylokokken

Staphylococcus aureus£

Streptococcus pneumoniae

Viridans groep streptokokken

Grampositieve anaëroben:

Clostridium spp.

Gramnegatieve anaëroben:

Fusobacterium spp.

Overig:

Borrelia burgdorferi

Inherent resistente organismen†

Grampositieve aëroben:

Enterococcus faecium†

Gramnegatieve aëroben:

Acinetobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella spp.

Pseudomonas spp.

Gramnegatieve anaëroben:

Bacteroides spp. (veel stammen van *Bacteroides fragilis* zijn resistent).

Overig:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

† Natuurlijke intermediaire gevoeligheid bij afwezigheid van verworven resistentiemechanisme.

£ Bijna alle *S.aureus* zijn resistent tegen Amoxicilline Prolepha vanwege 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	Piekserumconcentratie (µg/ml)	T ½ (uur)	AUC (µg.uur/ml)	Urinaire herstel (%; 0 tot 6 uur)
500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
1000 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 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 uitgescheiden als inactief penicilloïnezuur in hoeveelheden 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 monitoren.

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 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 dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Amoxicilline Prolepha mag niet worden vermengd met bloedproducten, andere eiwithoudende vloeistoffen zoals eiwithhydrolysaten 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.

Amoxicilline Prolepha oplossingen mogen niet worden gemengd met infusen met 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 en verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel wordt geleverd in heldere type III glazen injectieflacons met een nominale capaciteit van 8 ml (250 mg) of 20 ml (500 mg, 1 g en 2 g sterkte), afgesloten met een chloorbutylrubberen stop met een diameter van 20 mm en een aluminium dop (met of zonder plastic flip-off afsluiting), met een bijsluiter, in kartonnen vouwdozen.

Er zijn dozen met 1, 10, 25, 50 of 100 injectieflacons beschikbaar.

6.6 Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.**Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Intraveneuze toediening (injectie)

<i>Flacon</i>	<i>Verdunningsmiddel</i>	<i>Volume</i>
250 mg	Water voor injectie 0,9% NaCl	5 ml
500 mg	Water voor injectie 0,9% NaCl	10 ml
1 g	Water voor injectie 0,9% NaCl	20 ml
2 g	Water voor injectie 0,9% NaCl	40 ml 20 ml

<i>Intraveneuze injectie</i>	<i>Stabiliteit in 25°C</i>
------------------------------	----------------------------

0.9% NaCl	30 min
Water voor injectie	1 uur

Amoxicilline 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Verdunningsmiddel voor intraveneuze (IV) of intramusculaire (IM) toediening	Resultaat
5 ml water voor injectie (voor IV)	262 mOsm/kg
5 ml 0.9% W/V natriumchloride (voor IV)	564 mOsm/kg
1,5 ml water voor injectie (voor IM)	848 mOsm/kg

Amoxicilline 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Verdunningsmiddel voor intraveneuze (IV) of intramusculaire (IM) toediening	Resultaat
10 ml water voor injectie (voor IV)	268 mOsm/kg
10 ml 0.9% W/V natriumchloride (voor IV)	564 mOsm/kg
2,5 ml water voor injectie (voor IM)	951 mOsm/kg

Amoxicilline 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Verdunningsmiddel voor intraveneuze (IV) of intramusculaire (IM) toediening	Resultaat
20 ml water voor injectie (voor IV)	275 mOsm/kg
20 ml 0.9% W/V natriumchloride (voor IV)	570 mOsm/kg
5 ml lidocaïne HCl oplossing (voor IM)	1282 mOsm/kg

Amoxicilline 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Verdunningsmiddel voor intraveneuze (IV) of intramusculaire (IM) toediening	Resultaat
40 ml water voor injectie (voor IV)	284 mOsm/kg
20 ml 0.9% W/V natriumchloride (voor IV)	845 mOsm/kg

Bereiding van intraveneuze infusies

Intraveneuze toediening (infusie)

<i>Flacon</i>	<i>Verdunningsmiddel</i>	<i>Concentratie</i>	<i>Verdere verdunning</i>
250 mg	5 ml water voor injectie	50 mg/ml	In 50 ml infusievloeistof
500 mg	10 ml water voor injectie	50 mg/ml	In 50 ml infusievloeistof
1 g	20 ml water voor injectie	50 mg/ml	In 100 ml infusievloeistof
2 g	40 ml water voor injectie	50 mg/ml	In 100 ml infusievloeistof

Intraveneuze amoxicilline kan in een reeks verschillende intraveneuze vloeistoffen worden toegediend.

<i>Intraveneuze oplossing</i>
Water voor injectie
0,9% NaCl
Ringer Lactaat
5% dextrose
Ringer oplossing

0,18% NaCl met 4% dextrose
0,9% NaCl met 5% dextrose

<i>Intraveneuze infusie</i>	<i>Stabiliteit in 25°C</i>
Water voor injectie	2 uur
0,9% NaCl	4 uur
Ringer Lactaat	2 uur
5% dextrose	Onmiddellijk gebruik
Ringer oplossing	1 uur
0,18% NaCl met 4% dextrose	30 minuten
0,9% NaCl met 5% dextrose	Onmiddellijk gebruik

Intramusculaire toediening

<i>Flacon</i>	<i>Verdunningsmiddel</i>
250 mg	1,5 ml water voor injectie
500 mg	2,5 ml water voor injectie
1 g	5 ml lidocaïne

De maximale enkelvoudige dosis is 1 g.

Indien gereconstitueerd voor intramusculaire toediening, moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt.

Gereconstitueerde oplossingen zijn normaal gesproken kleurloos of lichtgeel. Alle oplossingen moeten vóór injectie krachtig worden geschud en onmiddellijk na reconstitutie worden toegediend.

Eventuele resterende antibiotica-oplossing moet worden weggegooid.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Prolepha Research B.V.
Molenzicht 7
4881BW, Zundert
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Amoxicilline Prolepha 250 mg poeder voor injectie/infusie, RVG 131370

Amoxicilline Prolepha 500 mg poeder voor injectie/infusie, RVG 131373

Amoxicilline Prolepha 1 g poeder voor injectie/infusie, RVG 131374

Amoxicilline Prolepha 2 g poeder voor injectie/infusie, RVG 131375

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST