



### 1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT

#### CHARACTERISTICS

##### Samenvatting van de productkenmerken

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline Apotex 500 mg, capsules

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat amoxicillinetrihydraat, overeenkomend met 500 mg watervrij amoxicilline per capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard

De capsules zijn voor de helft rood en voor de andere helft bruin-geel van kleur en hebben als opdruk "AMOX 500".

#### 4. KLINISCHE GEGEVENS

##### 4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen (zie rubriek 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

Amoxicilline 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 amoxicilline 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**

<b>Indicatie*</b>	<b>Dosis*</b>
Acute bacteriële sinusitis	250 mg tot 500 mg om de 8 uur of 750 mg tot 1 g om de 12 uur.
Asymptomatische bacteriurie tijdens de zwangerschap	
Acute pyelonefritis	Bij ernstige infecties 750 mg tot 1 g om de 8 uur.
Tandabces met zich uitbreidend cellulitis	
Acute cystitis	Acute cystitis kan worden behandeld met 3 g tweemaal per dag gedurende één dag.
Acute otitis media	500 mg om de 8 uur, 750 mg tot 1 g om de 12 uur
Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis	
Acute exacerbatie van chronische bronchitis	Voor ernstige infecties 750 mg tot 1 g om de 8 uur gedurende 10 dagen
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 endocarditis	2 g os, enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor de procedure
Uitroeijing van <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg tot 1 g tweemaal per dag in combinatie met een protonpompremmer (bv. omeprazol, lansoprazol) en een ander antibioticum (bv. claritromycine, 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**

Kinderen mogen worden behandeld met amoxicilline capsules, disperseerbare tabletten, suspensies of sachets.

Amoxicilline pediatrische suspensie wordt aanbevolen voor kinderen jonger dan zes maanden. Kinderen die 40 kg of meer wegen, moeten de dosering krijgen die wordt voorgeschreven bij volwas-senen.

*Aanbevolen doseringen:*

<b>Indicatie<sup>+</sup></b>	<b>Dosis<sup>+</sup></b>
<u>Acute bacteriële sinusitis</u>	20 tot 90 mg/kg/dag in verdeelde doses*
<u>Acute otitis media</u>	
<u>Community acquired pneumonie</u>	
<u>Acute cystitis</u>	
<u>Acute pyelonefritis</u>	
<u>Tandabces met zich uitbreidend cellulitis</u>	
<u>Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis</u>	40 tot 90 mg/kg/dag in verdeelde doses*
<u>Tyfus en paratyfus</u>	100 mg/kg/dag verdeeld over drie doses
<u>Profylaxe van endocarditis</u>	50 mg/kg os, enkelvoudige dosis 30 tot 60 minu- ten voor de procedure
<u>Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)</u>	Vroeg stadium: 25 tot 50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses gedurende 10 tot 21 dagen  Laat stadium (systemische aantasting): 50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses gedurende 10 tot 30 dagen
<u>+ Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie.</u> <u>* Alleen bij doses in het bovenste doseringsbereik moet een schema van twee doses per dag worden overwogen.</u>	

**Ouderen**

Een aanpassing van de dosering wordt niet nodig geacht.

**Nierfunctiestoornis**

<b>GFR (ml/min)</b>	<b>Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg</b>	<b>Kinderen &lt; 40 kg<sup>#</sup></b>
<b>meer dan 30</b>	geen aanpassing nodig	geen aanpassing nodig
<b>10 tot 30</b>	maximaal 500 mg tweemaal per dag	15 mg/kg in twee giften per dag (maximaal 500 mg tweemaal per dag)
<b>lager dan 10</b>	maximaal 500 mg/dag	15 mg/kg in een gift per dag (maximaal 500 mg)

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

*Bij patiënten die peritoneale dialyse krijgen*

Amoxicilline maximaal 500 mg/dag.

#### **Leverinsufficiëntie**

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

#### **Wijze van toediening:**

Amoxicilline is voor oraal gebruik. De capsules dienen in hun geheel ingenomen te worden met voldoende water (half glas).

De absorptie van amoxicilline wordt niet beïnvloed door voedsel.

### **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 bijwerkingen van de huid) zijn gemeld bij patiënten die met penicilline werden behandeld. 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.



#### Overgevoeligheid-geassocieerd acuut coronair syndroom (Kounis syndroom)

In zeldzame gevallen zijn tijdens de behandeling met amoxicilline overgevoeligheidsreacties gemeld (overgevoeligheid-geassocieerd acuut coronair syndroom, zie rubriek 4.8), een geschikte behandeling dient te worden overwogen.

#### 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 pathoogeen 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 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 rubriek 4.5 en 4.8).

### Kristalurie

Bij patiënten met een verminderde diurese werd zeer zelden kristalurie 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 oestrioltestresultaten bij zwangere vrouwen verstoren.

Amoxicilline Apotex bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

### Probenecide

Concomiterend gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide verlaagt de secretie van amoxicilline in de niertubuli. Concomiterend gebruik van probenecide kan resulteren in langdurig verhoogde 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 excretie van methotrexaat verlagen, waardoor de toxiciteit ervan zou kunnen toenemen

## **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 ( $\geq 1/10$ )



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>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer zelden	Mucocutane candidiase
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Reversibele leukopenie (waaronder ernstige neutropenie of agranulocytose), reversibele trombocytopenie en hemolytische anemie.  Verlenging van de bloedingstijd en protrombine- tijd (zie rubriek 4.4)
<b>Immuunsysteemaandoeningen</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) en overgevoeligheid-geassocieerd acuut coronair syndroom (Kounis syndroom) (zie rubriek 4.4).
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Hyperkinesie, duizeligheid en convulsies (zie rubriek 4.4 en 4.9).
Niet bekend	Aseptische meningitis
<b>Maagarmstelselaandoeningen</b>	
<i>Gegevens uit klinische onderzoeken</i>	
* Vaak	Diarree en nausea
* Soms	Braken
<i>Post-marketing gegevens</i>	
Zeer zelden	Met antibiotica samenhangende colitis (waaronder pseudomembraneuze colitis en hemorrhagische colitis, zie rubriek 4.4)  Zwarte, harige tong  # Oppervlakkige verkleuring van de tanden.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische icterus. Een matige stijging van AST en/of ALT.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Gegevens uit klinische onderzoeken</i>	
* Vaak	Huiduitslag
* Soms	Urticaria en pruritus
<i>Post-marketing gegevens</i>	





Zeer zelden	Huidreacties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleuze en exfoliatieve dermatitis, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) (zie rubriek 4.4) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Interstitiële nefritis  Kristalurie (zie rubriek 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **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. Amoxicillinekystalurie, die soms leidt tot nierfalen, is waargenomen. 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. 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 $\leq$	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 groepen A, B, C en G	Nota <sup>4</sup>	Nota <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota <sup>5</sup>	Nota <sup>5</sup>
<i>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 resistente stammen zijn op enkele uitzonderingen na resistent tegen alle bètalactamantibiotica.

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

<sup>4</sup> De gevoeligheid van streptokokken 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>7</sup> Bèta lactamase produceerders dienen gerapporteerd te worden 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 metertijd 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**

<p><u>Grampositieve aeroben</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i>  Bèta-hemolytische streptokokken (Groepen A, B, C en G)  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><b><u>Species waarvoor verkregen resistentie een probleem kan zijn</u></b></p>
<p><u>Gramnegatieve aeroben:</u></p> <p><i>Escherichia coli</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Helicobacter pylori</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Salmonella typhi</i>  <i>Salmonella paratyphi</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p>
<p><u>Grampositieve aeroben:</u></p> <p>Coagulase negatieve stafylokokken  <i>Staphylococcus aureus</i><sup>£</sup>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Streptococcus viridansgroep</i></p>
<p><u>Gram-positieve anaeroben:</u></p> <p><i>Clostridium</i> spp.</p>
<p><u>Gram-negatieve anaeroben:</u></p> <p><i>Fusobacterium</i> spp.</p>
<p><u>Anderen:</u></p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i></p>
<p><b><u>Inherent resistente organismen</u></b><sup>†</sup></p>
<p><u>Grampositieve aeroben:</u></p> <p><i>Enterococcus faecium</i><sup>†</sup></p>
<p><u>Gramnegatieve aeroben:</u></p> <p><i>Acinetobacter</i> spp.  <i>Enterobacter</i> spp.  <i>Klebsiella</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> spp.</p>
<p><u>Gramnegatieve anaeroben:</u></p> <p><i>Bacteroides</i> spp. (veel stammen van <i>Bacteroides fragilis</i> zijn resistent).  <u>Anderen:</u></p> <p><i>Chlamdia</i> spp.  <i>Mycoplasma</i> spp.  <i>Legionella</i> spp.</p>
<p><sup>†</sup> Van nature uit intermediaire gevoeligheid indien geen verworven mechanisme van resistentie.  <sup>£</sup> Bijna alle <i>S.aureus</i> zijn resistent tegen amoxicilline als gevolg van de productie van penicillinase. Bovendien zijn alle methicilline-resistente stammen resistent tegen amoxicilline.</p>



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Oraal

#### 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 ( $T_{max}$ ) bereiken is ongeveer één uur.

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

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

\* 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 onvol- doende 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 teruggevon- den (zie rubriek 4.6).

Amoxicilline gaat door de placentabarière (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 en-kele 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 preklinische 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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- Na-zetmeelglycolaat
- Magnesiumstearaat
- Gelatine
- Titaniumdioxide (E171)
- IJzeroxide rood en geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.



**AMOXICILLINE APOTEX 500 mg**

RVG 16913

Version 2017\_10

Module 1.3.1.1

SPC

Page 15 of 15

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

Amoxicilline Apotex 500 mg capsules zijn verkrijgbaar in blisterverpakking à 20 stuks en in witte HDPE container met rode HDPE deksel à 500 stuks.

Het materiaal van de blisters bestaat uit transparant PVC-folie, 250 µm dik en aluminiumfolie, 20 µm dik, met kruisperforatie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**

Niet van toepassing.

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

Apotex Europe BV  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nederland

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

RVG 16913 Amoxicilline Apotex 500 mg, capsules

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 1995

Datum van laatste verlening van de vergunning: 26 april 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 31 mei 2021