

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline Sandoz disper 500 mg, dispergeerbare tabletten  
Amoxicilline Sandoz disper 750 mg, dispergeerbare tabletten  
Amoxicilline Sandoz disper 1000 mg, dispergeerbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat 500 mg amoxicilline (als trihydraat).

### Hulpstof met bekend effect:

Elke dispergeerbare tablet bevat 2,6 mg aspartaam (E951), maximaal 0,30 mg benzylalcohol, maximaal 0,14 mg benzylnitroaat, 0,032 mg sorbitol (E420) en 24 ng zwaveldioxide (E220).

Elke dispergeerbare tablet bevat 750 mg amoxicilline (als trihydraat).

### Hulpstof met bekend effect:

Elke dispergeerbare tablet bevat 3,9 mg aspartaam (E951), maximaal 0,45 mg benzylalcohol, maximaal 0,22 mg benzylnitroaat, 0,048 mg sorbitol (E420) en 36 ng zwaveldioxide (E220).

Elke dispergeerbare tablet bevat 1000 mg amoxicilline (als trihydraat).

### Hulpstof met bekend effect:

Elke dispergeerbare tablet bevat 5,2 mg aspartaam (E951), maximaal 0,60 mg benzylalcohol, maximaal 0,29 mg benzylnitroaat, 0,064 mg sorbitol (E420) en 48 ng zwaveldioxide (E220).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet.

### *500 mg dispergeerbare tabletten:*

Langwerpige, biconvexe, witte tot geelwitte tablet, geschatte grootte 8 x 18 mm, met breuklijn.

### *750 mg dispergeerbare tabletten:*

Langwerpige, biconvexe, witte tot geelwitte tablet, geschatte grootte 9 x 20 mm, met breuklijn.

### *1000 mg dispergeerbare tabletten:*

Langwerpige, biconvexe, witte tot geelwitte tablet, geschatte grootte 10 x 22 mm, met breuklijn.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline Sandoz disper 500 mg is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- Acute bacteriële sinusitis
- Acute otitis media
- Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis
- Acute 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 Sandoz disper 500 mg 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 Sandoz disper 500 mg 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**

Indicatie*	Dosis*
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	Bij ernstige infecties 750 mg tot 1 g om de 8 uur
Acute pyelonefritis	Acute cystitis kan worden behandeld met 3 g tweemaal per dag gedurende één dag
Tandabces met zich uitbreidende cellulitis	
Acute cystitis	
Acute otitis media	500 mg om de 8 uur, 750 mg tot 1 g om de 12 uur
Acute streptokokkentonsillitis en-faryngitis	Bij ernstige infecties 750 mg tot 1 g om de 8 uur

Acute exacerbaties van chronische bronchitis	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
Protetische gewrichtsinfecties	500 mg tot 1 g om de 8 uur
Profylaxe van endocarditis	2 g per os, enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor de procedure
<i>Uitroeiing van 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 pediatrie suspensie wordt aanbevolen voor kinderen jonger dan zes maanden.

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

#### *Aanbevolen doseringen:*

<b>Indicatie</b> <sup>+</sup>	<b>Dosis</b> <sup>+</sup>
Acute bacteriële sinusitis	20 tot 90 mg/kg/dag in verdeelde doses*
Acute otitis media	
Community acquired pneumonie	
Acute cvstitis	
Acute pyelonefritis	
Tandabces met zich uitbreidende cellulitis	
Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis	40 tot 90 mg/kg/dag in verdeelde doses*
Tyfus en paratyfus	100 mg/kg/dag verdeeld over drie doses
Profylaxe van endocarditis	50 mg/kg per os, enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor de procedure

Ziekte van Lyme (zie rubriek 4.4)	Vroeg stadium: 25 tot 50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses gedurende 10 tot 21 dagen  Laat stadium (systemische aantasting): 50 mg/kg/dag verdeeld over drie doses gedurende 10 tot 30 dagen
+ Er moet rekening worden gehouden met de officiële behandelingsrichtlijnen voor elke indicatie. *Alleen bij doses in het bovenste doseringsbereik moet een schema van twee doses per dag worden overwogen.	

### Ouderen

Een aanpassing van de dosering wordt niet nodig geacht.

### Nierinsufficiëntie

GFR (ml/min)	Volwassenen en kinderen $\geq$ 40 kg	Kinderen < 40 kg#
meer dan 30	geen aanpassing nodig	geen aanpassing nodig
10 t/m 30	maximaal 500 mg tweemaal per dag	15 mg/kg in twee giften per dag (maximaal 500 mg/tweemaal per dag)
minder dan 10	maximaal 500 mg/dag.	15 mg/kg in een gift per dag (maximaal 500 mg)
# In de meeste gevallen gaat de voorkeur uit naar een parenterale behandeling.		

### *Bij patiënten die hemodialyse krijgen*

Amoxicilline kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

	Hemodialyse
<b>Volwassenen en kinderen vanaf 40 kg</b>	500 mg elke 24 uur  Voor de hemodialyse moet één extra dosis van 500 mg worden toegediend. Om de circulerende spiegels van het geneesmiddel te herstellen, moet men na de hemodialyse nog een dosis van 500 mg toedienen.
<b>Kinderen onder 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 Sandoz disper 500 mg is voor gebruik door de mond.

De absorptie van Amoxicilline Sandoz disper 500 mg wordt niet beïnvloed door voedsel.

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

Voeg de tablet toe aan een glas water en roer goed totdat een gelijkmatig mengsel is verkregen. Slik het mengsel onmiddellijk in.

### **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 Speciale 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). 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 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 gebruik 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 pathogeen in aanmerking komt voor een behandeling met amoxicilline (zie rubriek 5.1). Dit is met name van toepassing indien de behandeling van patiënten met urineweginfecties en ernstige infecties van het oor, de neus en de keel wordt overwogen.

#### Convulsies

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

### Nierinsufficiëntie

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

### Huidreacties

Het optreden van een veralgemeend erytheem met pustulae en koorts bij het starten van de behandeling kan een symptoom zijn van een acute, veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP, zie rubriek 4.8). In dat geval moet Amoxicilline Sandoz disper 500 mg 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 afgenomen urineproductie is in zeldzame gevallen kristalurie (waaronder acuut nierletsel) waargenomen, voornamelijk bij parenterale behandeling. Tijdens de toediening van hoge doseringen amoxicilline dient men ervoor te zorgen dat er voldoende vloeistofinname en urineproductie is om het risico op amoxicilline-kristalurie te verminderen. Verblijfskatheters moeten regelmatig worden gecontroleerd op doorgankelijkheid (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 glucose-oxidasemethoden te gebruiken.

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

Amoxicilline Sandoz dispers bevatten aspartaam, benzylalcohol, benzylnzoaat, natrium, sorbitol, zwaveldioxide

*500 mg dispergeerbare tablet:*

Dit geneesmiddel bevat 2,6 mg aspartaam per dispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met fenylketonurie. Er zijn geen niet-klinische en klinische gegevens beschikbaar bij het gebruik van aspartaam bij kinderen jonger dan 12 weken.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,30 mg benzylalcohol per dispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van grote volumes moeten en alleen als dat nodig is, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen ("gaspingsyndroom" genoemd) bij jonge kinderen.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,14 mg benzylnzoaat per dispergeerbare tablet. Benzylnzoaat kan geelzucht bij pasgeboren baby's vergroten.

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

Dit geneesmiddel bevat 0,032 mg sorbitol per dispergeerbare tablet.

Dit geneesmiddel bevat 24 ng zwaveldioxide, dat zelden ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken.

*750 mg dispergeerbare tablet:*

Dit geneesmiddel bevat 3,9 mg aspartaam per dispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met fenylketonurie. Er zijn geen niet-klinische en klinische gegevens beschikbaar bij het gebruik van aspartaam bij kinderen jonger dan 12 weken.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,45 mg benzylalcohol per dispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van grote volumes moeten en alleen als dat nodig is, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen ("gaspingsyndroom" genoemd) bij jonge kinderen.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,22 mg benzylnzoaat per dispergeerbare tablet. Benzylnzoaat kan geelzucht bij pasgeboren baby's vergroten.

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

Dit geneesmiddel bevat 0,048 mg sorbitol per dispergeerbare tablet.

Dit geneesmiddel bevat 36 ng zwaveldioxide, dat zelden ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken.

*1000 mg dispergeerbare tablet:*

Dit geneesmiddel bevat 5,2 mg aspartaam per dispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met fenylketonurie. Er zijn geen niet-klinische en klinische gegevens beschikbaar bij het gebruik van aspartaam bij kinderen jonger dan 12 weken.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,60 mg benzylalcohol per dispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van grote volumes moeten en alleen als dat nodig is, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen ("gasping syndroom" genoemd) bij jonge kinderen.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,29 mg benzybenzoaat per dispergeerbare tablet. Benzybenzoaat kan geelzucht bij pasgeboren baby's vergroten.

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

Dit geneesmiddel bevat 0,064 mg sorbitol per dispergeerbare tablet.

Dit geneesmiddel bevat 48 ng zwaveldioxide, dat zelden ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken.

#### **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 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 uitscheiding van methotrexaat verminderen, waardoor de toxiciteit mogelijk toeneemt.

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

#### Zwangerschap

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De frequentste bijwerkingen zijn diarree, nausea en huiduitslag.

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

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

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

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)

#### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

Zeer zelden

Mucocutane candidiase

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Zeer zelden	Reversibele leukopenie (waaronder ernstige neutropenie of agranulocytose), reversibele trombocytopenie en hemolytische anemie.  Verlenging van de bloedingstijd en de protrombinetijd (zie rubriek 4.4).
<b><u>Hartaandoeningen</u></b>	
Niet bekend	Kounis-syndroom
<b><u>Immuunsysteemaandoeningen</u></b>	
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).
<b><u>Zenuwstelselaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Hyperkinesie, duizeligheid en convulsies (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Aseptische meningitis
<b><u>Maagdarmstelselaandoeningen</u></b>	
<i>Gegevens 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).  Zwarte, harige tong  #Oppervlakkige verkleuring van de tanden.
Niet bekend	Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom (zie rubriek 4.4)
<b><u>Lever- en galaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische icterus. Een matige stijging van ASAT en/of ALAT.
<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, acuut gegeneraliseerd pustuleus

	exantheem (AGEP) (zie rubriek 4.4) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
Niet bekend	Lineaire IgA ziekte
<b><u>Nier- en urinewegaandoeningen</u></b>	
Zeer zelden	Interstitiële nefritis
Niet bekend	Kristalurie (waaronder acuut nierletsel) (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
* 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. Amoxicilline-kristalurie, in sommige gevallen leidend tot nierfalen, is waargenomen (zie rubriek 4.4). Er kunnen convulsies optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hoge doses krijgen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### Behandeling van intoxicatie

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

Amoxicilline kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: penicillines met een 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 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</i>	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.
- <sup>7</sup> 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 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.

<b>In-vitrogevoeligheid van micro-organismen voor Amoxicilline</b>
<b>Doorgaans gevoelige species</b>
<u>Grampositieve aeroben</u> <i>Enterococcus faecalis</i> § Bètahemolytische streptokokken (groep A, B, C en G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<u>Gramnegatieve aeroben:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Grampositieve aerobes:</u> Coagulasenegatieve stafylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> groep
<u>Grampositieve anaeroben:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gramnegatieve anaeroben:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Anderen:</u>

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

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

$C_{max}$ (µg/ml)	$T_{max}^{*}$ * (uur)	AUC (0-24uur) (µg.uur/ml)	$T_{1/2}$ (uur)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediane waarde (spreiding)			

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

Hemodialyse kan worden gebruikt om amoxicilline te elimineren.

### Distributie

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

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

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

Amoxicilline gaat door de placentabarrière (zie rubriek 4.6).

#### Biotransformatie

Amoxicilline wordt gedeeltelijk in de urine uitgescheiden 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 uitscheiding van amoxicilline 50-85% in 24 uur.

Gelijktijdig gebruik van probenecide vertraagt de uitscheiding van amoxicilline (zie rubriek 4.5).

#### Leeftijd

De eliminatiehalfwaardetijd van amoxicilline bij kinderen van ongeveer 3 maanden tot 2 jaar is vergelijkbaar met die bij oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (met inbegrip van te vroeg geboren pasgeborenen) mag amoxicilline tijdens de eerste week van het leven niet vaker dan tweemaal per dag worden toegediend gezien de immaturiteit van de renale eliminatieweg. Aangezien oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, moet de dosering zorgvuldig worden geselecteerd en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te volgen.

#### Geslacht

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

#### Nierinsufficiëntie

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

#### Leverinsufficiëntie

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Perzik-abrikoosmaakstof, poeder (bevat benzylbenzoaat, sorbitol (E420), zwaveldioxide (E220))  
Sinaasappelsmaakstof, poeder (bevat benzylalcohol)  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Aspartaam (E951)  
Croscarmellose natrium  
Mannitol (E421)  
Talk (E553b)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Maltodextrine  
Gepregelatineerd hydroxypropyl-erwtzetmeel  
Titaniumdioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 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**

De dispergeerbare tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

*500 mg dispergeerbare tabletten:*

Verpakkingsgrootten:

10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 500, 1000 dispergeerbare tabletten.

*750 mg dispergeerbare tabletten:*

Verpakkingsgrootten:

4, 10, 12, 14, 20, 24, 30, 1000 dispergeerbare tabletten.

*1000 mg dispergeerbare tabletten:*

Verpakkingsgrootten:

2, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100, 1000 dispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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**

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amoxicilline Sandoz disper 500 mg, disperseerbare tabletten: RVG 26684  
Amoxicilline Sandoz disper 750 mg, disperseerbare tabletten: RVG 26685  
Amoxicilline Sandoz disper 1000 mg, disperseerbare tabletten: RVG 26686

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2003  
Datum van laatste verlenging: 22 december 2008

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024