

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline CF 125 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
 Amoxicilline CF 250 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
 Amoxicilline CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
 Amoxicilline CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat natriumamoxicilline overeenkomende met 125 mg resp, 250 mg, resp. 500 mg, resp. 1 g watervrij amoxicilline.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natrium 63 mg (2,74 mmol) per 1 g watervrij amoxicilline.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Injectieflacon met een wit tot gelig, steriel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amoxicilline CF 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
- 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 CF 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Dosering

De dosering van Amoxicilline CF die wordt geselecteerd om een individuele infectie te behandelen, moet rekening houden met:

- de verwachte pathogenen en hun waarschijnlijke gevoeligheid voor antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4)
- de ernst en de plaats van infectie
- de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt; zoals hieronder getoond

De duur van de behandeling hangt af van het type infectie en de respons van de patiënt, en dient in het algemeen zo kort mogelijk te zijn. Sommige infecties moeten langer worden behandeld (zie rubriek 4.4 betreffende een verlengde behandeling).

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

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

Intramusculair

Maximale dagdosis: 4 g/dag.
Maximale enkelvoudige dosis: 1 g.

Kinderen < 40 kg

Zuigelingen en peuters > 3 maanden en kinderen < 40 kg Indicatie*	Dosis*

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Ernstige infectie van oor, neus en keel (zoals mastoïditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en sinusitis wanneer deze gepaard gaan met ernstige systemische tekenen en symptomen)	20 tot 200 mg/kg/dag verdeeld over 2 tot 4 gelijke doses van maximaal 25 mg/kg of infusies van maximaal 50 mg/kg
Community acquired pneumonie	
Acute cystitis	
Acute pyelonefritis	
Ernstig tandabces met zich uitbreidende cellulitis	50 mg/kg enkelvoudige dosis 30 tot 60 minuten voor de procedure
Profylaxe van endocarditis	
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.	

Pasgeborenen ≥ 4 kg en zuigelingen tot 3 maanden	Dosis*
Indicatie*	
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.	

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Premature pasgeborenen < 4 kg Indicatie*	Dosis*
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 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 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, zoals bij volwassenen.

Nierinsufficiëntie

GFR (ml/min.)	Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg		Kinderen < 40 kg	
	Intraveneus	Intramusculair	Intraveneus	Intramusculair
meer 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/dag in één enkele dosis	15 mg/dag in één enkele dosis

Bij patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan

Amoxicilline kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

	Hemodialyse		Peritoneale dialyse	
	Intraveneus	Intramusculair	Intraveneus	Intramusculair
Volwassene 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Kinderen < 40 kg	25 mg/kg startdosis en 12,5 mg/kg op het einde van de dialyse, daarna 25 mg/kg/dag	15 ,g/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

Intraveneus

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

Intramusculair

Injecteer per keer niet meer dan 1 g amoxicilline bij volwassenen.

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

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

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

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 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Verhoogde amoxicillinespiegels in het serum en de urine zullen waarschijnlijk invloed uitoefenen op bepaalde laboratoriumtests. Door de hoge urinaire concentraties van amoxicilline geven chemische methoden vaak fout-positieve uitkomsten.

Bij het opsporen van glucose in urine tijdens behandeling met amoxicilline wordt aanbevolen enzymatische glucoseoxidasemethoden te gebruiken.

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

Belangrijke informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 63 mg natrium per 1 g watervrij amoxicilline, overeenkomend met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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 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.

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 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

mag tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt na evaluatie van de risicobatenverhouding 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).
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Ernstige allergische reacties zoals angio-oedeem, anafylaxie, serumziekte en overgevoeligheidsvasculitis (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Jarisch-herxheimerreactie (zie rubriek 4.4).
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer zelden	Hyperkinesie, duizeligheid en convulsies (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Aseptische meningitis
Hartaandoeningen	
Niet bekend	Kounis-syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Gegevens van klinische studies</i>	

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

*Vaak	Diarree en nausea
*Soms	Braken
<i>Postmarketinggegevens</i>	
Zeer zelden	Met antibiotica samenhangende colitis (waaronder pseudomembraneuze colitis en hemorrhagische colitis, zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische icterus. Een matige stijging van AST en/of ALT.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Gegevens van klinische studies</i>	
*Vaak	Huiduitslag
*Soms	Urticaria en pruritus
<i>Postmarketinggegevens</i>	
Zeer zelden	Huidreacties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, 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
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer zelden	Interstitiële nefritis
Niet bekend	Kristalurie (waaronder acuut nierletsel)
* De incidentie van die bijwerkingen werd afgeleid van klinische studies met in het totaal ongeveer 6.000 volwassen en pediatrische patiënten die amoxicilline innamen.	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen van een 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).

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

Behandeling van intoxicatie

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

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 werkingspectrum 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Organisme	MIC-breekpunt (mg/l)	
	Gevoelig ≤	Resistent >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ²	Nota ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptokokken groep A, B, C en G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota ⁵	Nota ⁵
<i>Streptococcus viridans</i> groep	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota ⁷	Nota ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampositieve anaeroben met uitzondering van <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gramnegatieve anaeroben ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Niet aan species gerelateerde breekpunten ¹⁰	2	8

¹Wild 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 ≤ 0,5 mg/l.

²De meeste stafylokokken produceren penicillinase en zijn resistent tegen amoxicilline. Meticillineresistente resistente stammen zijn op enkele uitzonderingen na resistent tegen alle bètalactamantibiotica.

³Gevoeligheid voor amoxicilline kan worden afgeleid van ampicilline

⁴De gevoeligheid van streptokokken groep A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid van de gevoeligheid voor benzylpenicilline.

⁵Breekpunten 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.

⁶Breekpunten zijn gebaseerd op intraveneuze toediening. Bètalactamasepositieve stammen moeten worden gerapporteerd als resistent.

⁷Bètalactamaseproducerende kiemen moeten worden gerapporteerd als resistent.

⁸De gevoeligheid voor amoxicilline kan worden afgeleid van benzylpenicilline.

⁹De breekpunten zijn gebaseerd op epidemiologische afbreekwaarden (ECOFFs), die wild type stammen onderscheiden van stammen met een verminderde gevoeligheid.

¹⁰De niet aan species gerelateerde breekpunten zijn gebaseerd op doseringen van minstens 3 of 4 doses per dag x 0,5 g (1,5 tot 2 g/dag).

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

<i>In-vitro</i>gevoeligheid van micro-organismen voor amoxicilline
<u>Doorgaans gevoelige species</u>
<u>Grampositieve aeroben:</u> <i>Enterococcus faecalis</i>
Bètahemolytische streptokokken (groep A, B, C en G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</u>
<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 aeroben:</u> Coagulasenegatieve stafylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> groep
<u>Grampositieve anaeroben:</u> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Gramnegatieve anaeroben:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Andere:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Inherent resistente organismen†</u>
<u>Grampositieve aeroben:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Gramnegatieve aeroben:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i>

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

<i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gramnegatieve anaeroben:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (veel stammen van <i>Bacteroides fragilis</i> zijn resistent).
<u>Andere:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
† 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 methicilline-resistente stammen resistent tegen amoxicilline.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

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

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Amoxicilline wordt vooral via de nieren geëlimineerd.

Amoxicilline heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 l/uur bij gezonde proefpersonen. Amoxicilline wordt voor ongeveer 60-70%

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden tijdens de eerste 6 uur na toediening van één enkele dosis van 250 mg of 500 mg. In meerdere studies bedroeg de urinaire excretie van amoxicilline 50 tot 85% in 24 uur.

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

Geslacht

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

Leeftijd

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

6.3 Houdbaarheid

Poeder in injectieflacons: 3 jaar

Gereconstitueerde injectieflacons (voor intraveneuze injectie of voor dilutie voor infusie): zie rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amoxicilline CF poeder voor oplossing voor injectie of infusie is verpakt in transparante glazen injectieflacons van 10 ml (125 mg en 250 mg flacons) of 20 ml (500 mg en 1 g flacons) met een chlorobutylrubberen stopper; 1, 5, 10, 25 of 50 flacons in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor intramusculaire injectie is chemisch en fysisch niet stabiel. De oplossing voor intraveneuze injectie is enkele uren chemisch en fysisch stabiel bij 2 - 8°C. De oplossing voor intramusculaire of intraveneuze injectie dient vanuit microbiologisch oogpunt na reconstitutie direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn bewaartijden en condities na reconstitutie de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De oplossing voor infusie is chemisch en fysisch stabiel gedurende 72 uur bij 20°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, is de bewaartijd van de oplossing voor infusie de verantwoordelijkheid van de gebruiker en is deze normaal gesproken bij opslag tussen 2 en 8°C niet langer dan 24 uur, tenzij reconstitutie onder aseptische condities heeft plaatsgevonden.

Bereiding van de vloeistof

Intramusculair

Voeg aan een flacon met een inhoud van 125 mg amoxicilline, 1 ml water voor injectie toe, de verkregen oplossing heeft een volume van 1,1 ml en een concentratie van 114 mg/ml amoxicilline.

Voeg aan een flacon met een inhoud van 250 mg amoxicilline, 1,5 ml water voor injectie toe, de verkregen oplossing heeft een volume van 1,7 ml en een concentratie van 147 mg/ml amoxicilline.

Voeg aan een flacon met een inhoud van 500 mg amoxicilline, 2,5 ml water voor injectie toe, de verkregen oplossing heeft een volume van 2,9 ml en een concentratie van 172 mg/ml amoxicilline.

Voeg aan een flacon met een inhoud van 1 g amoxicilline, 5,0 ml water voor injectie toe, de verkregen oplossing heeft een volume van 5,8 ml en een concentratie van 172 mg/ml amoxicilline.

Na toevoeging van water voor injecties en zorgvuldig schudden kan de oplossing gekleurd zijn, na enkele minuten wordt de oplossing kleurloos of geel gekleurd. De meer geconcentreerde oplossingen kunnen enigszins opalescent zijn.

Intraveneus

Voeg aan een flacon met een inhoud van 125 mg amoxicilline 2,5 ml water voor injectie toe, de verkregen oplossing heeft een volume van 2,6 ml en een concentratie van 48 mg/ml amoxicilline.

Voeg aan een flacon met een inhoud van 250 mg amoxicilline 5,0 ml water voor injectie toe, de verkregen oplossing heeft een volume van 5,2 ml en een concentratie van 48 mg/ml amoxicilline.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amoxicilline CF , poeder voor oplossing voor injectie of infusie, 125, 250, 500 mg en 1 g	RVG 57326	
Amoxicilline sodium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-16

Voeg aan een flacon met een inhoud van 500 mg amoxicilline 10,0 ml water voor injectie toe, de verkregen oplossing heeft een volume van 10,4 ml en een concentratie van 48 mg/ml amoxicilline. Voeg aan een flacon met een inhoud van 1 g amoxicilline 20,0 ml water voor injectie toe, de verkregen oplossing heeft een volume van 20,8 ml en een concentratie van 48 mg/ml amoxicilline. Na toevoeging van water voor injecties en zorgvuldig schudden kan de oplossing gekleurd zijn, na enkele minuten wordt de oplossing kleurloos tot geel gekleurd.

Intraveneus infuus

Amoxicilline kan worden toegevoegd aan de gewoonlijk toegepaste vloeistoffen voor intraveneus gebruik, met uitzondering van aminozuren, vet-emulsies en bloed. Het is minder goed houdbaar in suiker bevattende oplossingen.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 57326, Amoxicilline CF, poeder voor oplossing voor injectie of infusie 125, 250, 500 mg en 1 g

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 1991
Datum verlenging van de vergunning: 16 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 15 februari 2023

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2023	Authorisation	Disk: JW011995	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------