

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml oplossing voor infusie

Amikacine B. Braun 5 mg/ml oplossing voor infusie

Amikacine B. Braun 10 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2,5 mg/ml oplossing voor i.v. infusie:

1 ml oplossing voor infusie bevat 2,5 mg Amikacine B. Braun, als amikacinesulfaat.

1 flacon van 100 ml bevat 250 mg amikacine (als amikacinesulfaat).

5 mg/ml oplossing voor i.v. infusie:

1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg Amikacine B. Braun, als amikacinesulfaat.

1 flacon van 100 ml bevat 500 mg amikacine (als amikacinesulfaat).

10 mg/ml oplossing voor i.v. infusie:

1 ml oplossing voor infusie bevat 10 mg Amikacine B. Braun, als amikacinesulfaat.

1 flacon van 100 ml bevat 1.000 mg amikacine (als amikacinesulfaat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 100 ml bevat 15 mmol (354 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Een heldere, kleurloze en waterige vloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van de volgende ernstige infecties veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor amikacine (zie rubriek 5.1), als minder toxische antimicrobiële middelen niet doeltreffend zijn:

- nosocomiale infecties van de onderste luchtwegen, waaronder ernstige pneumonie,
- intra-abdominale infecties, waaronder peritonitis,
- gecompliceerde en terugkerende infecties van de urinewegen,
- infecties van de huid en de zachte weefsels, waaronder infecties bij brandwonden,
- bacteriële endocarditis,
- post-operatieve intra-abdominale infecties.

Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml en 10 mg/ml oplossing voor infusie kan ook gebruikt worden voor de behandeling van patiënten met bacteriëmie die voorkomt in (vermoedelijke) samenhang met een van de bovenstaande infecties.

Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml en 10 mg/ml oplossing voor infusie wordt vaak gebruikt in combinatie met andere geschikte antibiotica om de bacteriële spectrum bij de respectieve infectie te dekken.

Daarbij moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het lichaamsgewicht van de patiënt vóór de behandeling moet bekend zijn om de correcte dosis te kunnen berekenen.

De dosering is correcter indien Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml en 10 mg/ml oplossing voor infusie toegediend wordt met een infusiepomp.

Om het risico op een overdosering te beperken, moet er gekozen worden voor de meest geschikte beschikbare sterkte, in het bijzonder bij de behandeling van kinderen.

Monitoring van geneesmiddelconcentratie

De status van de nierfunctie moet geschat worden door meting van de concentratie serumcreatinine of de berekening van de endogene creatinineklaringgraad. De bloedureumstikstof (BUN) is heel wat minder betrouwbaar voor dit doel. Tijdens de therapie moet de nierfunctie regelmatig opnieuw worden beoordeeld.

Wanneer mogelijk, moeten de concentraties amikacine in het serum worden gemeten zodat de niveaus voldoende, maar niet overdreven zijn. Het is wenselijk om tijdens de therapie zowel de piek- als de dalconcentraties in het serum periodiek te meten.

Piekconcentraties (30-90 minuten na de injectie) hoger dan 35 mcg/ml en dalconcentraties (net vóór de volgende dosis) hoger dan 10 mcg/ml moeten worden vermeden.

De dosering moet worden aangepast volgens de instructies. Bij patiënten met een normale nierfunctie mag een eenmaal daagse dosis worden gebruikt; piekconcentraties kunnen in deze gevallen hoger liggen dan 35 microgram/ml.

Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie wordt sterk aangeraden om de concentraties in het plasma te controleren.

Duur van de behandeling

De totale therapieduur moet beperkt blijven tot 7 à 10 dagen, naargelang de ernst van de infectie. Bij ernstige en gecompliceerde infecties, waarvoor de behandeling met amikacine langer dan 10 dagen duurt, moet opnieuw geëvalueerd worden of een behandeling met amikacine wel geschikt is, want een eventuele voortzetting van de behandeling vereist naast de monitoring van de amikacinewaarden in het serum de monitoring van de nier-, gehoor- en vestibulaire functie.

Patiënten met infecties die veroorzaakt zijn door gevoelige bacteriën reageren normaal binnen 24 tot 48 uur op de therapie met het aanbevolen doseringsschema. Als een duidelijke klinische respons binnen drie tot vijf dagen uitblijft, moet de behandeling stopgezet worden en moet het antibiotica-gevoelige patroon van het binnendringende organisme opnieuw gecontroleerd worden. Als de infectie niet reageert, kan dat te wijten zijn aan resistentie van het organisme of aan de aanwezigheid van septische haarden waarvoor een chirurgische drainage vereist is.

Patiënten met normale nierfunctie (creatinineklaring \geq 50 ml/min)

Volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 12 jaar (meer dan 33 kg lichaamsgewicht)

De aanbevolen intraveneuze dosering voor volwassenen en adolescenten met een normale nierfunctie (creatinineklaring \geq 50 ml/min) bedraagt 15 mg/kg lichaamsgewicht per dag en kan toegediend worden als één dosis per dag of verdeeld in 2 gelijke dosissen van elk 7,5 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur.

De totale dagelijkse dosis mag niet meer zijn dan 1,5 g. Bij patiënten met endocarditis of febrile neutropenie moet worden gekozen voor een dosis tweemaal per dag, aangezien er onvoldoende gegevens zijn die één dosis per dag ondersteunen.

Baby's, peuters en kinderen (4 weken tot 12 jaar)

De aanbevolen intraveneuze dosis (traag intraveneus infuus) voor kinderen met een normale nierfunctie bedraagt 15-20 mg/kg lichaamsgewicht/dag en kan toegediend worden als 15-20 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per dag, of als 7,5 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur. Bij patiënten met endocarditis of febrile neutropenie moet worden gekozen voor een dosis tweemaal per dag, aangezien er onvoldoende gegevens zijn die één dosis per dag ondersteunen.

Pasgeborenen

Een initiële ladingsdosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht, gevolgd door 7,5 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Te vroeg geboren baby's

De aanbevolen dosis bij prematuren bedraagt 7,5 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Infusievolumes bij patiënten met normale nierfunctie

Dosering mg per kg lichaamsgewicht		Lichaamsgewicht										
Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml (100 ml = 250 mg)												
		2,5kg	5kg	10kg	12,5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	
Amikacine in mg/kg lichaamsgewicht												
7,5		7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	
15		15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	ml
20		20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	
Lichaamsgewicht												
Amikacine B. Braun 5 mg/ml (100 ml = 500 mg)												
		2,5kg	5kg	10kg	12,5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	
Amikacine in mg/kg lichaamsgewicht												
7,5		3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	
15		7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	ml
20		10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	
Lichaamsgewicht												
Amikacine B. Braun 10 mg/ml (100 ml = 1000 mg)												
		2,5kg	5kg	10kg	12,5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	
Amikacine in mg/kg lichaamsgewicht												
7,5		1,88	3,75	7,50	9,38	15,00	22,50	30,00	37,50	45,00	52,50	
15		3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	ml
20		5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	

Maximale dagelijkse dosis

De totale dagelijkse dosis via alle toedieningswijzen mag niet meer bedragen dan 15-20 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Gezien de nood aan dosisaanpassingen wordt één dosis amikacine per dag niet aanbevolen voor patiënten met een verzwakt immuunsysteem, nierfalen, cystische fibrose, ascites of uitgebreide brandwonden (meer dan 20% van het huidoppervlak), en voor oudere of zwangere patiënten.

Patiënten met verstoorde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min)

Toediening van amikacine eenmaal per dag wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfunctieaan-
doeningen (creatinineklaring <50 ml/min), aangezien deze patiënten een langdurige blootstelling aan
hoge dalconcentraties zullen vertonen. Zie doseringsaanpassingen bij patiënten met verstoorde
nierfunctie hierna.

Voor patiënten met een verstoorde nierfunctie die doorgaans twee- of driemaal daags een dosis krijgen,
moeten de concentraties amikacine in het serum opgevolgd worden aan de hand van de geschikte
analyseprocedures. Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie moeten de doses worden aangepast
door ofwel normale doses toe te dienen op langere intervallen of door lagere doses toe te dienen op
vaste intervallen, om te vermijden dat amikacine zich opstapelt.

Beide methoden zijn gebaseerd op de creatinineklaring van de patiënt of de waarden van de creatinine
in het serum, omdat deze een correlatie blijken te vertonen met de halfwaardetijden van
aminoglycoside bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Deze doseringsschema's moeten
gepaard gaan met een zorgvuldige klinische en laboratoriumobservatie van de patiënt, en moeten
indien nodig gewijzigd worden, waaronder een aanpassing tijdens de dialyse.

Verlenging van het doseringsinterval met normale doses

Als de creatinineklaringgraad niet voorhanden is en de toestand van de patiënt is stabiel, wordt het
dosisinterval in uren voor de normale enkelvoudige dosis (d.w.z. de dosis die aan patiënten met een
normale nierfunctie zou worden gegeven volgens een tweemaal daags schema, 7,5 mg/kg) berekend als
9 keer de creatininewaarde in serum. Als de creatinineconcentratie bijvoorbeeld 2 mg/100 ml bedraagt,
moet de aanbevolen individuele enkelvoudige dosis (7,5 mg/kg lichaamsgewicht) om de 18 uur (2 x 9)
worden toegediend.

Dosisverlaging met normale doseringsintervallen

Als er geen serumanalysebepalingen voorhanden zijn en als de toestand van de patiënt stabiel is, zijn
de waarden van de creatinine in het serum en van de creatinineklaring de meest voorhanden zijnde
indicatoren van de graad van de verstoorde nierfunctie om te gebruiken als richtlijn voor de dosering.
Voor patiënten met chronisch nierfalen en bekende creatinineklaring is de aanvangsdosis amikacine
7,5 mg/kg lichaamsgewicht. De onderhoudsdosis met intervallen van 12 uur moet worden verlaagd in
verhouding tot de daling van de creatinineklaringgraad bij de patiënt en wordt berekend aan de hand
van de formule:

$$\text{lagere dosis amikacine [mg]} = \frac{\text{creatinineklaring}_{\text{huidig}} [\text{ml/min}]}{\text{creatinineklaring}_{\text{normaal}} [\text{ml/min}]} \times \text{berekende aanvangsdosis}$$

De waarden in de onderstaande tabel kunnen dienen als richtlijn.

Creatinine- klaring [ml/min]	Dagelijkse dosis amikacine [mg/kg lichaamsgewicht per dag]	Dosis amikacine per 12 uur voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg
		[mg]
50 – 59	5,4 – 6,4	186 – 224
40 – 49	4,2 – 5,4	147 – 186
30 – 39	3,2 – 4,2	112 – 147

20 - 29	2,1 - 3,1	77 - 112
15 - 19	1,6 - 2,0	56 - 77

Bovenstaande doseringsschema's zijn niet bedoeld als strikte aanbevelingen, maar zijn eerder richtlijnen voor de dosering wanneer het gehalte aan amikacine in het serum niet kan worden gemeten. Een andere ruwe richtlijn voor het bepalen van de lagere dosering met intervallen van 12 uur (voor patiënten van wie de steady state-waarden van de creatinine in het serum bekend zijn) is de normaal aanbevolen dosis delen door het creatininegehalte in het serum van de patiënt.

Patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse krijgen

Hemodialyse kan het bloed gemakkelijk zuiveren van amikacine; meer dan 90% van de dosis wordt binnen 4 uur verwijderd.

Bij een patiënt met anurie wordt een normale aanvangsdosis (7,5 mg/kg) toegediend. Daaropvolgende doses, toegediend na hemodialyse, zijn circa 2,5 tot 3,75 mg/kg.

Controle van de serumconcentraties is essentieel.

Patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse krijgen

Dit is veel minder doeltreffend; 30% van een specifieke dosis kan slechts over 12 uur worden verwijderd.

Eenmaal daagse dosering

In klinische situaties met een toegenomen distributievolume bedraagt de eerste dosis, de ladingsdosis, tussen 20 en 30 mg/kg en moet die vervolgens worden aangepast in overeenstemming met de C_{max} .

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben mogelijk een lagere onderhoudsdosis nodig dan jongere volwassenen om therapeutische plasmaconcentraties te bereiken.

Obese patiënten

Amikacine verspreidt zich slecht in vetweefsel. Voor obese patiënten wordt aanbevolen de dosis te berekenen op basis van het aangepaste gewicht.

Formule voor berekening van het gewicht dat moet worden gebruikt voor bepaling van de dosering bij obese patiënten (P1):

$$P1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$$

PI = ideale gewicht

PA = huidige gewicht

De maximumdosis van 1,5 g per dag mag niet overschreden worden.

Patiënten met ascites

Hogere doses moeten toegediend worden om voldoende serumconcentraties te verkrijgen met het oog op de relatief grotere verspreiding in het compartiment met extracellulaire vloeistof.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

De periode bij voorkeur voor één infusie bij volwassenen bedraagt 30 minuten, maar kan tot 60 minuten oplopen.

Bij pediatrische patiënten moet de oplossing normaliter gedurende 30 tot 60 minuten worden toegediend. Bij baby's bedraagt de tijd van de infusie 1 tot 2 uur.

Deze kant-en klare-formulering mag vóór toediening niet worden verdund en is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor amikacine of andere aminoglycosiden of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor of ernstige toxische reacties op aminoglycosiden kan een contra-indicatie zijn voor het gebruik van om het even welk aminoglycoside door de bekende kruisgevoeligheid van patiënten voor geneesmiddelen van deze klasse.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening aan patiënten met:

- een verstoorde nierfunctie;
- gehoor- of vestibulaire schade;
- neuromusculaire aandoeningen (bijv. myasthenia gravis, ziekte van Parkinson omdat spierzwakte verergerd kan worden door het mogelijke curareachtige effect van aminoglycosiden op de neuromusculaire junctie), en
- patiënten die vlak vóór amikacine behandeld werden met een ander aminoglycoside.

Patiënten die met parenterale aminoglycosiden behandeld worden, moeten onder zorgvuldig klinisch toezicht worden geplaatst door de mogelijke ototoxiciteit en nefrotoxiciteit die met het gebruik ervan gepaard gaan.

De toxische effecten van aminoglycosiden, waaronder amikacine, komen vaker voor bij patiënten met een verstoorde nierfunctie indien hogere doses worden toegediend en de behandelingsduur wordt verlengd.

De veiligheid van een behandeling gedurende meer dan 14 dagen is niet aangetoond. Andere factoren die het risico op aminoglycosidotoxiciteit verhogen, zijn een hogere leeftijd en uitdroging.

Neurotoxiciteit/Ototoxiciteit

Neurotoxiciteit, dat zich uit als vestibulaire en/of bilaterale auditieve ototoxiciteit, kan optreden bij patiënten die met aminoglycosiden behandeld worden. Het risico op ototoxiciteit die door aminoglycosiden wordt opgewekt, is groter bij patiënten met een verstoorde nierfunctie of bij patiënten die 5-7 dagen langer worden behandeld, zelfs bij gezonde patiënten.

Eerst treedt er doorgaans doofheid voor hoge frequenties op, die alleen kan worden opgespoord aan de hand van audiometrische testen. Er kan duizeligheid optreden en dat kan wijzen op vestibulaire schade. Andere uitingen van neurotoxiciteit kunnen onder andere een doof gevoel, tintelingen van de huid, spierkrampen en stuiptrekkingen zijn.

Patiënten die cochleaire of vestibulaire schade oplopen, vertonen tijdens de behandeling mogelijk geen symptomen die wijzen op achtste-zenuwtoxiciteit, en totale of gedeeltelijke onomkeerbare bilaterale doofheid of invaliderende duizeligheid kunnen optreden na het stopzetten van het geneesmiddel. Zie ook rubriek 4.8.

Ototoxiciteit door aminoglycosiden is doorgaans onomkeerbaar.

Neuromusculaire toxiciteit

Neuromusculaire blokkade en ademhalingsverlamming werden gemeld na een parenterale injectie, topische instillatie (zoals bij orthopedische en abdominale irrigatie of bij de plaatselijke behandeling van empyeem) en na het orale gebruik van aminoglycosiden.

Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van ademhalingsverlamming wanneer aminoglycosiden op om het even welke manier worden toegediend, vooral bij patiënten die op hetzelfde moment geneesmiddelen krijgen die neuromusculaire blokkades veroorzaken. Zie ook rubriek 4.5.

Als neuromusculaire blokkade optreedt, kunnen calciumzouten de ademhalingsverlamming omkeren, maar mechanische beademing kan nodig zijn. Neuromusculaire blokkade en spierverslaving werden aangetoond bij laboratoriumdieren die hoge doses amikacine hadden gekregen.

Niertoxiciteit

Aminoglycosiden zijn mogelijk nefrotoxisch. Niertoxiciteit staat los van piekplasmaconcentraties (C_{max}). Het risico op nefrotoxiciteit is groter bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, bij patiënten die hoge doses krijgen of bij patiënten die langer behandeld worden.

Tijdens de behandeling moeten de patiënten goed gehydrateerd worden en de nierfunctie moet via de gebruikelijke methoden beoordeeld worden voordat met de therapie wordt gestart en ook dagelijks tijdens de duur van de behandeling. Zie rubriek 4.2.

De dagelijkse doses moeten worden verlaagd en/of het dosisinterval moet langer in geval van tekenen van nierdysfunctie, zoals: cilindurie, de aanwezigheid van leukocyten of rode bloedcellen, albuminurie, verminderde creatinineklaring, lagere urinespecifieke zwaartekracht, hyperazotemie, verhoogd BUN-gehalte, verhoogd serumcreatinine en oligurie. Behandeling moet worden stopgezet indien azotemie toeneemt of urinevolume geleidelijk afneemt.

Monitoring van de patiënt

De nierfunctie en de achtste-hersenzenuwfunctie moeten van dicht bij worden opgevolgd, vooral bij patiënten met een bekende of vermoede verstoorde nierfunctie bij het begin van de behandeling, en ook bij patiënten van wie de nierfunctie aanvankelijk normaal is, maar die in de loop van de behandeling tekenen van een nierdisfunctie ontwikkelen. De concentraties amikacine in het serum moeten worden opgevolgd, wanneer dat mogelijk is, zodat de niveaus voldoende hoog zijn en om eventueel toxische niveaus te vermijden. De urine moet worden onderzocht op een lagere specifieke zwaartekracht, een grotere uitscheiding van proteïnen en de aanwezigheid van cellen of cilindres. Bloedureumstikstof, serumcreatinine of creatinineklaring moeten regelmatig worden gemeten. Waar mogelijk, moet een reeks audiogrammen worden afgenomen bij patiënten die oud genoeg zijn om te worden getest, vooral patiënten met een hoog risico. Bewijs van ototoxiciteit (duizeligheid, vertigo, tinnitus, geraas in de oren en gehoorverlies) of nefrotoxiciteit vereist de stopzetting van het geneesmiddel of een aanpassing van de dosering. Zie rubriek 4.8.

Een behandeling met amikacine moet worden gestaakt indien zich tinnitus of subjectief gehoorverlies ontwikkelt of indien audiogrammen bij de follow-up een aanzienlijk verlies van hogefrequentierespons aangeven.

Net zoals met andere antibiotica kan het gebruik van amikacine resulteren in een wildgroei van niet-gevoelige organismen. Als dit zich voordoet, moet een gepaste behandeling worden ingesteld. Aminoglycosiden die lokaal worden toegepast als onderdeel van een chirurgische ingreep worden snel en bijna volledig opgenomen (met uitzondering van de urineblaas). Wanneer het chirurgische veld met aminoglycosidebereidingen wordt gespoeld (en ongeacht de hoeveelheid), zijn de ontwikkeling van onomkeerbare doofheid, nierfalen en overlijden als gevolg van neuromusculaire blokkade gemeld. Macula-infarct, dat soms leidt tot blijvend gezichtsverlies, werd gemeld na een intravitreale toediening (injectie in het oog) van amikacine.

Oudere patiënten

Oudere patiënten kunnen een verstoorde nierfunctie hebben die niet altijd blijkt uit routinematige screeningsonderzoeken zoals BUN of serumcreatinine. Een bepaling van de creatinineklaring kan nuttiger zijn. Het monitoren van de nierfunctie bij oudere patiënten tijdens de behandeling met aminoglycosiden is van zeer groot belang.

Pediatrie patiënten

Voorzichtigheid is geboden wanneer aminoglycosiden worden gebruikt bij te vroeg geboren en pasgeboren baby's, omdat de nieren van deze patiëntjes nog niet volgroeid zijn en de serumhalfwaardetijd van deze geneesmiddelen daarom wordt verlengd.

Bijzondere waarschuwingen/voorzorgen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 354 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 17,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Beïnvloeding van laboratoriumtesten

Analyses van serumcreatinine kunnen resulteren in bedrieglijk hoge waarden wanneer op hetzelfde moment cefalosporines worden gegeven.

De wederzijdse inactivering van amikacine en bètalactamantibiotica kan blijven doorwerken in monsters (bijv. serum, cerebrospinaal vocht enz.) die werden afgenomen voor de analyse van aminoglycosiden, wat dus leidt tot onjuiste resultaten. Daarom moeten monsters ofwel onmiddellijk na de afname worden geanalyseerd of in de koelkast bewaard, of het bètalactamantibioticum moet worden geïnactiveerd door bètalactamase toe te voegen. Inactivering van het aminoglycoside is enkel klinisch significant bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bètalactamantibiotica

De serumactiviteit kan dalen wanneer een aminoglycoside of penicillineachtig geneesmiddel op hetzelfde moment in vivo wordt toegediend als amikacine via afzonderlijke toedieningswegen.

Andere neurotoxische, ototoxische of nefrotoxische stoffen

Gelijktijdige of opeenvolgende toediening, zowel systemisch als topische, van andere neurotoxische, ototoxische of nefrotoxische stoffen moeten worden vermeden met het oog op mogelijke additieve effecten.

De volgende neuro- en/of oto- en/of nefrotoxische stoffen kunnen de amikacinetoxiciteit verhogen:

- andere parenterale aminoglycosiden (bijv. kanamycine, paromomycine)
- andere anti-infectieuze chemotherapeutica, bv.
 - bacitracine
 - amfotericine B
 - cefalosporines (bijv. cefaloridine)
 - vancomycine
 - polyxines (polymyxine B, colistine)
 - viomycine
- cytostatica die platina bevatten:
 - carboplatine (in hoge doses), cisplatine, oxaliplatine (in het bijzonder in gevallen van eerder bestaande nierinsufficiëntie)
- immunosuppressiva:
 - cyclosporine,
 - tacrolimus
- snelwerkende diuretica bijv.
 - furosemide
 - ethacrynezuur (mogelijke intrinsieke ototoxiciteit, bijkomende toxiciteit van aminoglycosiden kan verhoogd zijn door het dehydraterende effect van diuretica en een hogere concentratie van aminoglycosiden in het serum en weefsel)
- anesthesie met amikacine/methoxyfluraan
Aminoglycosiden kunnen het nierbeschadigende effect van methoxyfluraan verhogen. Bij gelijktijdig gebruik zijn extreem ernstige neuropathieën mogelijk.

Wanneer amikacine gecombineerd wordt met een potentieel nefro- of ototoxisch middel moeten de gehoor- en nierfunctie zeer nauwgezet worden opgevolgd. In geval van gelijktijdig gebruik met een snelwerkend diureticum moet de hydratatie van de patiënt worden opgevolgd.

Amikacine/spierontspanners en andere stoffen – neuromusculaire effecten

Bij gelijktijdige behandeling met amikacine en:

- een neuromusculair blokkerende stof (bv. succinylcholine, decamethonium, atracurium, rouronium, vencuronium)

- grote hoeveelheden citraatbloed of
- anesthetica

moet er rekening mee worden gehouden dat de neuromusculaire blokkade als gevolg van die geneesmiddelen kan toenemen en kan leiden tot een ademhalingsverlamming.

Bij een operatie moet de anesthesist worden ingelicht over de toediening van dit geneesmiddel. Calciumzouten injecteren kan de neuromusculaire blokkade door aminoglycosiden opheffen (zie rubriek 4.9).

Indomethacine

Indomethacine kan de plasmaconcentratie van amikacine bij pasgeborenen verhogen.

Bifosfonaten

Er is een verhoogd risico op hypocalciëmie wanneer aminoglycosiden met bifosfonaten worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van aminoglycosiden bij zwangere vrouwen. Aminoglycosiden kunnen schade veroorzaken aan de foetus. Ze passeren de placenta. Er zijn meldingen geweest van totale, irreversibele, bilaterale congenitale doofheid bij kinderen van wie de moeder streptomycine kreeg tijdens de zwangerschap. Hoewel voor de foetus of pasgeborenen geen bijwerkingen zijn gemeld, blijft de kans op beschadiging bij moeders die behandeld worden met andere aminoglycosiden. Indien amikacine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of indien de patiënt zwanger raakt tijdens de inname van dit geneesmiddel, moet zij op de hoogte worden gebracht van het potentiële gevaar voor de foetus.

Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml en 10 mg/ml oplossing voor infusie mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische aandoening van de vrouw een behandeling met amikacine vereist. Indien de behandeling noodzakelijk wordt geacht, dient die enkel plaats te vinden onder medisch toezicht (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of amikacine/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom moet worden beslist of de borstvoeding dan wel de therapie met Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml en 10 mg/ml oplossing voor infusie moet worden stopgezet of vermeden. Bij die keuze moet rekening worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In reproductietoxiciteitsstudies bij muizen en ratten werden geen effecten op de vruchtbaarheid vastgesteld.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Bij toediening aan ambulante patiënten is voorzichtigheid geboden als de patiënt rijdt of machines gebruikt, omdat bijwerkingen als evenwichtsstoornissen mogelijk zijn (zie rubriek 4.8), aangezien deze de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Alle aminoglycosiden kunnen ototoxiciteit, niertoxiciteit en neuromusculaire blokkade veroorzaken. Deze toxiciteiten treden vaker op bij patiënten met een nierstoornis, bij patiënten die behandeld worden met andere ototoxische of nefrotoxische geneesmiddelen, en bij patiënten die langer worden behandeld en/of met hogere doses dan aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling staan hieronder gerangschikt volgens lichaamssysteem/orgaanklasse en absolute frequentie.

- Zeer vaak $\geq 1/10$ van de behandelde patiënten
 - Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ van de behandelde patiënten
 - Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ van de behandelde patiënten
 - Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ van de behandelde patiënten
 - Zeer zelden $< 1/10.000$ van de behandelde patiënten
 - Niet bekend De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
- Raadpleeg voor meer informatie met betrekking tot specifieke bijwerkingen die in de index zijn opgenomen met “a” of “b” rubriek 4.8

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen:</i>	
Soms:	Superinfectie of kolonisatie met resistente bacteriën of gist ^a
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zelden:	Anemie, eosinofilie
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
Niet bekend:	Anafylactische reacties (anafylactische reacties, anafylactische shock, anafylactoïde reactie, overgevoeligheid, uitingen. Zie ook rubriek “Huid- en onderhuidaandoeningen” en “Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen”
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zelden:	Hypomagnesemie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Soms:	Duizeligheid ^a , vertigo ^a
Zelden:	Hoofdpijn, paresthesie ^a , tremor ^a , evenwichtsstoornis ^a
Niet bekend:	Verlamming ^a
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zelden:	Blindheid ^b , retina-infarct ^b
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Zelden:	Tinnitus ^a , hypoacusis ^a
Niet bekend:	Doofheid ^a , neurosensorische doofheid ^a
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zelden:	Hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Niet bekend:	Apneu, bronchospasme
Zeer zelden:	Respiratoire paralyse (geïsoleerde gevallen)
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Soms:	Misselijkheid, braken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Soms:	Huiduitslag
Zelden:	Pruritus, netelroos
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zelden:	Artralgie, spierkrampen
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms:	Schade aan niertubuli
Niet bekend:	Acuut nierfalen, toxische nefropathie, cellen in urine ^a
Zelden:	Oligurie ^a , verhoogde bloedcreatinine ^a , albuminurie ^a , azotemie ^a , rode bloedcellen in urine ^a , witte bloedcellen in urine ^a
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zelden:	Pyrexie

Informatie over bepaalde bijwerkingen

^aZie rubriek 4.4

^b Amikacine is niet geformuleerd voor intravitreaal gebruik. Blindheid en retina-infarct werden gemeld na intravitreale toedieningen (injectie in het oog) van amikacine.

Wijzigingen aan de nierfunctie zijn doorgaans omkeerbaar wanneer het geneesmiddel wordt stopgezet. Toxische effecten op de achtste hersenzenuw kunnen resulteren in gehoorverlies, evenwichtsverlies of beide. Amikacine treft in de eerste plaats de gehoorfunctie. Cochleaire schade omvat doofheid voor hoge frequenties en treedt doorgaans op voordat klinisch gehoorverlies opgespoord kan worden aan de hand van audiometrische testen (zie rubriek 4.4).

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Overdosering kan nefrotoxiciteit, ototoxiciteit of een curariserend effect veroorzaken (neuromusculaire blokkage).

Behandeling

In het geval van een overdosis of toxische reacties moet de infusie van amikacine worden stopgezet en kan peritoneale dialyse of hemodialyse nodig zijn om amikacine sneller te verwijderen uit het bloed. Continue arterioveneuze hemofiltratie kan amikacine ook helpen te elimineren, als de stof zich in het bloed opstapelt. Bij pasgeborenen kan een wisseltransfusie worden overwogen. Een deskundig advies zal echter worden ingewonnen voordat een dergelijke maatregel wordt uitgevoerd. Neuromusculaire blokkade met ademhalingsstilstand moet op passende wijze worden behandeld, met inbegrip van ionisch calcium (bijv. als gluconaat of lactobionaat in een oplossing van 10-20%). Mechanische beademing kan nodig zijn bij respiratoire paralyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige aminoglycosiden, ATC-code: J01GB06

Amikacine is een semisyntetisch aminoglycosideantibioticum afgeleid van kanamycine. Het werd verkregen door acylering met een amino-hydroxybutyrinezuur aan de C-1 aminogroep van het 2-deoxystreptaminedeel.

Werkingsmechanisme

Amikacine werkt door de eiwitsynthese te remmen bij het bacteriële ribosoom via interactie met ribosomaal RNA en vervolgens de omzetting in gevoelige microben te remmen. Dat resulteert in een bactericide werking.

FK/FD-relatie

De belangrijkste FK/FD-parameters om de bactericide werking van amikacine te voorspellen, zijn de verhouding tussen de maximumconcentratie in serum (C_{max}) en de minimale inhiberende concentratie (MIC) van het respectieve pathogeen. Er wordt aangenomen dat een C_{max}/MIC -ratio van 8:1 of 10:1 efficiënt bacteriën doodt en de heraan groei van bacteriën verhindert.

Amikacine vertoont een postantibiotisch effect in vitro en in vivo. Dankzij dat postantibiotische effect kan het doseringsinterval worden verlengd zonder aan werkzaamheid tegen de meeste gram-negatieve bacillen in te boeten.

Resistentiemechanisme(n)

De volgende mechanismen kunnen resistentie tegen amikacine veroorzaken:

- Enzymatische inactivering: een enzymatische modificatie van de aminoglycosidemoleculen vormt het meest voorkomende resistentiemechanisme. Daarvoor zijn acetyltransferasen, fosfotransferasen of nucleotidtransferasen verantwoordelijk, die meestal plasmide gecodeerd zijn. Amikacine bleek doeltreffend tegen heel wat aminoglycosideresistente stammen omdat het middel resistent is voor degradatie door aminoglycoside-inactiverende enzymen.
- Verminderde influx en actieve efflux: deze resistentiemechanismen worden waargenomen bij *Pseudomonas aeruginosa*. Recente gegevens wijzen erop dat gelijkaardige resistentiemechanismen ook voorkomen bij *Acinetobacter* spp.
- Verandering van de eindstructuur: modificaties binnen het ribosoom komen slechts nu en dan voor als oorzaak van de resistentie.

Het optreden van resistentie tijdens de behandeling komt niet vaak voor. Een gedeeltelijke kruisresistentie tussen amikacine en andere aminoglycosideantibiotica komt voor.

Klinische doeltreffendheid en veiligheid**Breekpunten**

Volgens de EUCAST zijn de volgende breekpunten van toepassing voor amikacine:

Organisme	EUCAST-breekpunten (mg/l)	
	Gevoelig ≤	Resistent >
<i>Enterobacteriaceae</i> ; <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> en <i>Staphylococcus</i>	8	16
<i>Niet-soortgerelateerde breekpunten</i> ^{1*}	8	16

*Hoofdzakelijk gebaseerd op serum-farmacokinetiek.

¹ Breekpunten zijn gerelateerd aan het toedienen van een intraveneuze dosis amikacine van 15 mg/kg per dag.

Activiteitsspectrum van amikacine:

Het voorkomen van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor bepaalde soorten en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij het behandelen van ernstige infecties. Indien noodzakelijk moet advies van een expert worden gezocht wanneer het plaatselijk voorkomen van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel in op zijn minst enkele types infecties twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species
<i>Aërobe gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁰
<i>Aërobe gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ⁰
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica</i> ⁰
<i>Serratia liquefaciens</i> ⁰
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Aërobe gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Aërobe gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Inherent resistente organismen
<i>Aërobe gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Aërobe gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaëroben</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Andere micro-organismen</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

¹ De resistentiegraad van isolaten van speciale patiëntengroepen, zoals patiënten met cystische fibrose, bedraagt $\geq 10\%$.

⁰ Op het moment waarop deze tabellen werden gepubliceerd, waren er geen bijgewerkte gegevens beschikbaar. In de primaire literatuur, standaard referentieboeken en therapieaanbevelingen wordt uitgegaan van gevoeligheid.

Andere informatie:

Aminoglycosiden zijn geschikte combinatiepartners voor andere antibiotica tegen gram-positieve kokken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Plasmaconcentraties:

Bij orale toediening wordt bijna geen amikacine geabsorbeerd en daarom is enkel parenterale toediening mogelijk. Piekserumconcentraties worden 1 tot 2 uur na infusie bereikt. De serumhalfwaardetijd bedraagt 2,2-2,4 uur. Bij patiënten met nierfalen en te vroeg of pasgeboren baby's is een langere halfwaardetijd te verwachten. Toediening van een dosis van 7,5 mg/kg via een continu i.v.-infuus gedurende 30 minuten resulteert in een serumconcentratie van 38 µg/ml wanneer de infusie is afgelopen. Bij gezonde vrijwilligers resulteert toediening van een dosis van 15 mg/kg via een continu i.v.-infuus van 30 minuten in een serumconcentratie van ongeveer 77 µg/ml aan het einde van de infusie en respectievelijk 47 µg/ml en 1 µg/ml 1 en 12 uur na afloop van de infusie. Bij ouderen met een mediane creatinineklaring van 64 ml/min resulteert toediening van een dosis van 15 mg/kg via een continu i.v.-infuus van 30 minuten in een serumconcentratie van 55 µg/ml aan het einde van de infusie en respectievelijk 5,4 µg/ml en 1,3 µg/ml 12 en 24 uur na afloop van de infusie. Tijdens studies met meerdere doseringen bleek geen accumularend effect bij mensen met een normale nierfunctie die een dosis van 15 tot 20 mg/kg eenmaal per dag kregen.

Distributie:

Het duidelijke distributievolume van amikacine bedraagt ongeveer 24 l (28% van het lichaamsgewicht). De mate van eiwitbinding in het plasma is vastgelegd op 4% - 10%. Na toediening van de aanbevolen dosis worden therapeutische waarden van amikacine teruggevonden in het bot, het hart, de galblaas, het longweefsel, de urine, de gal, bronchiale afscheiding, het speeksel en het interstitieel, synoviaal en pleuravocht. Het product verspreidt zich ook in de liquor van ontstoken meninges. Ongeveer 10 à 20% van de serum-concentratie passeert door gezonde meninges en dat percentage kan oplopen tot 50% als de meninges ontstoken zijn.

De substantie stapelt zich op in de niercortex en het vocht in het binnenoor, en wordt maar langzaam uit deze diepe compartimenten verwijderd.

Amikacine passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn concentraties tot 20% van de waarden bij de moeder teruggevonden in het bloed van de foetus en in het vruchtwater.

Biotransformatie:

Amikacine wordt niet gemetaboliseerd in het menselijke lichaam.

Eliminatie:

Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de mediane serumklaring van amikacine 100 ml/min en de nierklaring 94 ml/min. Amikacine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie als de belangrijkste eliminatieroute. Het grootste deel van het volume (60%-82%) wordt in de eerste 6 uur ongewijzigd uitgescheiden in de urine. Slechts zeer kleine hoeveelheden worden in de gal uitgescheiden. Bij patiënten met een normale nierfunctie worden respectievelijk 91% en 95% van de dosis amikacine (i.m.) binnen de 8 en 24 uur ongewijzigd uitgescheiden in de urine.

90% van amikacine kan via hemodialyse binnen vier uur worden verwijderd.

Pediatrische patiënten

Gegevens van studies met meerdere doses per dag tonen aan dat de hoeveelheid ruggenmergvloeistof bij normale baby's ongeveer 10 tot 20% van de serumconcentraties bedraagt en bij hersenvliesontsteking kan oplopen tot 50%.

Intraveneuze toediening

Bij pasgeborenen, en zeker bij te vroeg geboren baby's, wordt minder amikacine verwijderd via de nieren.

Bij één studie met pasgeboren baby's (1-6 dagen oud), ingedeeld volgens hun geboortegewicht (<2000, 2000-3000 en >3000g) werd amikacine intramusculair en/of intraveneus toegediend in een dosis van 7,5 mg/kg. De klaring bij neonaten >3000 g bedroeg 0,84 ml/min/kg en de terminale halfwaardetijd bedroeg ongeveer 7 uur. In deze groep bedroegen het initiële distributievolume en het distributievolume in steady state respectievelijk 0,3 ml/kg en 0,5 ml/kg. In de groepen met een lager geboortegewicht lag de klaring/kg lager en was de halfwaardetijd langer. Herhaalde dosering om de 12 uur in alle bovenstaande groepen veroorzaakte geen accumulatie na 5 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij eenmalige toediening

Neuromusculaire blokkade en spierverlamming werden aangetoond bij laboratoriumdieren die hoge doses amikacine hadden gekregen.

Toxiciteit bij herhaalde toediening

In toxiciteitsstudies met herhaalde doses waren de belangrijkste effecten nefro- en ototoxiciteit.

Mutageen en tumorigeen potentieel

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het mutagene of carcinogene potentieel van amikacine.

Reproductietoxiciteit

In studies naar reproductietoxiciteit veroorzaakte amikacine dosisgerelateerde nefrotoxiciteit bij zwangere ratten en hun foetussen. Daarnaast onthulden studies naar reproductiviteittoxiciteit bij jongen van muizen, ratten en konijnen een verhoogd sterftecijfer bij de foetussen. De foetus loopt een potentieel risico op schade aan het binnenoor en de nieren, zoals werd vastgesteld voor de klasse van aminoglycosideantibiotica.

Lokale toxiciteit

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-regeling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml en 10 mg/ml zijn kant-en-klare formuleringen en mogen niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Het product moet daarentegen afzonderlijk worden toegediend, overeenkomstig de aanbevolen dosering en wijze van toediening.

In geen geval mogen aminoglycosiden in een infusieoplossing worden gemengd met bèta-lactamantibiotica (bv. penicillines, cefalosporines), aangezien dat de combinatiepartner chemisch-fysisch kan inactiveren.

Chemische onverenigbaarheid is bekend voor amfotericine, chlorothiaziden, erythromycine, heparine, nitrofurantoïne, novobiocine, fenytoïne, sulfadiazine, thiopenton, chlortetracycline, vitamine B en vitamine C. Amikacine mag niet worden voorgemengd met deze geneesmiddelen.

Aminoglycosiden en bèta-lactamantibiotica mengen veroorzaakt inactivering en die kan ook aanhouden wanneer monsters worden genomen om de serumwaarden van antibiotica te meten. Daardoor kan de waarde aanzienlijk worden onderschat, met doseringsfouten en het risico op toxiciteit tot gevolg. Monsters moeten snel worden verwerkt en in ijs worden geplaatst of met bèta-lactamase worden aangevuld.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:
3 jaar

Na de eerste opening van de verpakking:

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik voor verantwoordelijkheid van de gebruiker. Die zijn normaliter niet langer dan 24 uur aan 2 tot 8° C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor bewaarcondities van het geopende geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml:
Flessen in polyethyleen met lage dichtheid, die 100 ml bevatten, verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van
10 x 100 ml
20 x 100 ml
- Amikacine B. Braun 5 mg/ml:
Flessen in polyethyleen met lage dichtheid, die 100 ml bevatten, verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van
10 x 100 ml
20 x 100 ml

- Amikacine B. Braun 10 mg/ml:
Flessen in polyethyleen met lage dichtheid, die 100 ml bevatten, verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van
10 x 100 ml
20 x 100 ml

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in de handel verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen onmiddellijk na gebruik te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De oplossing dient vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Enkel heldere, kleurloze oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Aan de hand van een aseptische techniek moet de oplossing worden toegediend met steriel materiaal.

De oplossing moet in het materiaal worden geïnjecteerd om te vermijden dat lucht het systeem binnendringt.

Zie rubriek 4.2 voor meer informatie.

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

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen

Duitsland

Tél.: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

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

- Amikacine B. Braun 2,5 mg/ml: BE393355
- Amikacine B. Braun 5 mg/ml: BE393364
- Amikacine B. Braun 10 mg/ml: BE393373

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

27/05/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2019

Datum van goedkeuring: 08/2021