

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amikacine Fresenius Kabi 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor infusie bevat 5 mg amikacine (onder de vorm van sulfaat).

Elke fles met 50 ml bevat 250 mg amikacine.

Elke fles met 100 ml bevat 500 mg amikacine.

Elke fles met 200 ml bevat 1000 mg amikacine.

Hulpstof met gekend effect

Elke ml bevat eveneens 3,54 mg natrium (gelijk aan 0,154 mmol natrium)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere, kleurloze en waterige oplossing

pH: 3,5 - 5,5

Osmolaliteit: 270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amikacine Fresenius Kabi is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ernstige infecties bij volwassenen en pediatrie patiënten (inclusief neonaten), wanneer andere antimicrobiële middelen niet doeltreffend zijn (zie rubriek 5.1):

- nosocomiale infecties van de onderste luchtwegen, waaronder in het ziekenhuis opgelopen longontsteking (HAP) en ventilatie-geassocieerde pneumonie (VAP)
- gecompliceerde en terugkerende infecties van de urinewegen, waaronder pyelonefritis
- gecompliceerde intra-abdominale infecties, waaronder peritonitis
- acute bacteriële infecties van de huid en de zachte weefsels, waaronder infecties bij brandwonden
- bacteriële endocarditis (enkel in combinatie met andere antibiotica)

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die voorkomt in (vermoedelijke) samenhang met een van de bovenstaande infecties.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Amikacine Fresenius Kabi wordt vaak gebruikt in combinatie met andere geschikte antibiotica om het bacteriële spectrum bij de respectievelijke infectie te dekken.

De dosering en het gebruik van amikacine zullen met name afhankelijk zijn van het type infectie en de toestand van de patiënt. Plaatselijke therapeutische richtlijnen moeten in overweging genomen worden.

Patiënten met normale nierfunctie

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

De aanbevolen intraveneuze dosering voor volwassenen en adolescenten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 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 11 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 (0 tot 27 dagen)

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).

Amikacine 5 mg/ml		Lichaamsgewicht											
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacine in mg/kg LG													
7,5	3,75 ml	7,50 ml	15,00 ml	18,75 ml	30,00 ml	45,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	90,00 ml	105,00 ml	120,00 ml	135,00 ml	150,00 ml
10	5,00 ml	10,00 ml	20,00 ml	25,00 ml	40,00 ml	60,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	120,00 ml	140,00 ml	160,00 ml	180,00 ml	200,00 ml
15	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml
20	10,00 ml	20,00 ml	40,00 ml	50,00 ml	80,00 ml	120,00 ml	160,00 ml	200,00 ml	240,00 ml	280,00 ml	320,00 ml	360,00 ml	400,00 ml

De nauwkeurigheid van de dosering verbetert wanneer Amikacine Fresenius Kabi oplossing voor infusie wordt toegediend met een infusiepomp.

Maximale dagelijkse dosis

De dagelijkse dosis van amikacine is gebaseerd op lichaamsgewicht, bijgevolg dient de maximale dagelijkse dosis eveneens gebaseerd te zijn op lichaamsgewicht, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

Bij levensbedreigende infecties en/of infecties veroorzaakt door *Pseudomonas*, *Acinetobacter* of *Enterobacteriales* mag de dosis verhoogd worden tot 1,5 g per dag, maar deze mag niet langer dan een periode van 10 dagen toegediend worden, en dit uitsluitend onder constante monitoring. Een maximale totale dosis voor een volwassene mag de 15 g niet overschrijden; eerdere behandeling met andere aminoglycosiden moet bijgeteld worden in deze berekening.

Gezien de nood aan dosisaanpassingen wordt één dosis amikacine per dag niet aanbevolen voor patiënten met febriële neutropenie en nierfalen.

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 functies.

Patiënten met infecties die veroorzaakt zijn door gevoelige micro-organismen 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 een alternatieve therapie in overweging genomen worden.

Monitoring van geneesmiddelconcentratie

De status van de nierfunctie moet geschat worden bij aanvang van de behandeling en moet tijdens behandeling regelmatig opnieuw worden beoordeeld.

Monitoring van amikacine plasmaconcentraties wordt sterk aanbevolen bij alle patiënten en in het bijzonder bij oudere patiënten, pasgeborenen, patiënten met overgewicht en diegenen met nierinsufficiëntie of cystische fibrose.

De amikacine serum concentraties moeten op de tweede of derde dag na aanvang van de therapie gecontroleerd worden en nadien tweemaal per week en na een dosiswijziging (zie rubriek 4.4). Bloedstalen worden aan het eind van een dosisinterval (dalconcentratie) en 30-90 minuten na het eind van de infusie (piekconcentratie) genomen. Ingeval van meervoudige dagelijkse doseringen mogen piekconcentraties 30-35 mg/ml niet overschrijden. De dalconcentratie moet minder zijn dan 10 mg/ml. Voor eenmalige dagelijkse doses, moet er rekening gehouden worden met de lokale richtlijnen voor serumconcentratie monitoring.

Patiënten met verstoorde nierfunctie

De nierfunctie dient gecontroleerd te worden bij alle patiënten die amikacine krijgen en is verplicht bij diegenen met nierstoornissen.

Opmerking: Toediening van amikacine eenmaal per dag wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfunctieaandoeningen (creatinineklaring <50 ml/min).

Bij nierstoornissen met een glomerulaire filtratie van minder dan 70 ml/minuut worden dosisverlaging of langere dosisintervallen geadviseerd, omdat een accumulatie van amikacine verwacht kan worden. Voor patiënten met verminderde nierfunctie is de aanvangsdosis 7,5 mg/kg lichaamsgewicht. De dosisinterval voor individuele patiënten wordt 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. Voor patiënten met chronisch nierfalen en bekende creatinineklaring wordt de onderhoudsdosis met intervallen van 12 uur berekend op basis van volgende formule:

patiënt creatinineklaring in ml/minuut : normale creatinineklaring in ml/minuut) x amikacine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht.

De waarden in onderstaande tabel kunnen gebruikt worden als richtlijn.

Creatinine klaring [ml/min]	Dagelijkse dosis amikacine [mg/kg lichaamsgewicht per dag]	Dosis amikacine per 12 uur voor een patient met 70 kg lichaamsgewicht [mg]
70 – 80	7,6 – 8	266 – 280
60 – 69	6,4 – 7,6	224 – 266
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

Patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan krijgen de helft van de normale dosis aan het eind van de dialyse.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten kan de nierfunctie verstoord zijn.

Aangezien amikacine via de renale route wordt uitgescheiden, moet de nierfunctie beoordeeld worden wanneer mogelijk en de dosis aangepast indien wenselijk.

Obese patiënten

Amikacine verspreidt zich slecht in vetweefsel. De aanbevolen dosis kan berekend worden aan de hand van het ideale lichaamsgewicht plus 40% van het overtollige gewicht, als het gewicht dat moet worden gebruikt voor het bepalen van het aantal mg/kg.

Aanpassingen van de dosis dienen gedaan te worden afhankelijk van plasmamonitoring. De maximumdosis van 1,5 g per dag mag niet overschreden worden. De duurtijd van de behandeling moet gelimiteerd zijn tot 7 tot 10 dagen.

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

Enkel voor intraveneus gebruik.

Amikacine Fresenius Kabi mag enkel toegediend worden door intraveneuze infusie. De aangewezen tijdsperiode van toediening is 30 minuten, maar kan tot 60 minuten oplopen.

Specifieke aanbeveling voor intraveneus gebruik bij pediatrie patiënten

Bij pediatrie patiënten zal de hoeveelheid gebruikte verdunningsmiddelen afhangen van de hoeveelheid amikacine die de patiënt verdraagt. De oplossing moet normaliter toegediend worden gedurende 30 tot 60 minuten. Bij baby's bedraagt de tijd van de infusie 1 tot 2 uur.

Wanneer een verdunning aanbevolen wordt bij pediatrie patiënten, wordt de oplossing voor infusie klaargemaakt door toevoeging van de gewenste dosis aan een identieke hoeveelheid (1 + 1

verdunding) van een van de verdunningsmiddelen vermeld in rubriek 6.6, om een 0,25% oplossing (2,5 mg/ml) amikacine te verkrijgen (zie rubriek 6.6).

Infusievolumes van de verdunde Amikacine 2,5 mg/ml oplossing:

Verdund tot Amikacine 2,5 mg/ml													
Lichaamsgewicht													
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacine in mg/kg LG													
7,5	7,50 ml	15,00ml	30,00ml	37,50ml	60,00ml	90,00ml	120,00ml	150,00ml	180,00ml	210,00ml	240,00ml	270,00ml	300,00ml
10	10,00 ml	20,00ml	40,00ml	50,00ml	80,00ml	120,00ml	160,00ml	200,00ml	240,00ml	280,00ml	320,00ml	360,00ml	400,00ml
15	15,00 ml	30,00ml	60,00ml	75,00ml	120,00ml	180,00ml	240,00ml	300,00ml	360,00ml	420,00ml	480,00ml	540,00ml	600,00ml
20	20,00ml	40,00ml	80,00ml	100,00ml	160,00ml	240,00ml	320,00ml	400,00ml	480,00ml	560,00ml	640,00ml	720,00ml	800,00ml

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere aminoglycosiden

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening aan patiënten met een verstoorde nierfunctie, patiënten met gehoor- of vestibulaire schade, voor patiënten met neuromusculaire aandoeningen en patiënten die vóór amikacine behandeld werden met een ander aminoglycoside.

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 en evenwichtsverlies optreden en dat kan wijzen op vestibulaire schade.

Andere uitingen van neurotoxiciteit kunnen onder andere een verdoofd gevoel, tintelingen van de huid, spierkrampen en stuip trekkingen 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.

Ototoxiciteit door aminoglycosiden is doorgaans onomkeerbaar.

Het gebruik van amikacine bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor aminoglycosiden of bij patiënten die subklinische nierstoornissen of achtste-zenuwtoxiciteit zouden kunnen hebben, veroorzaakt door voorgaande toediening van nefrotoxische en of ototoxische middelen dient zorgvuldig overwogen te worden, omdat toxiciteit een additief effect kan hebben.

Bij deze patiënten dient amikacine enkel gebruikt te worden wanneer de therapeutische voordelen volgens de arts opwegen tegen de mogelijke risico's.

Er bestaat een verhoogd risico op ototoxiciteit bij patiënten met mitochondriale DNA-mutaties (met name bij substitutie van nucleotide 1555 A tot G in het 12S rRNA-gen), zelfs als de aminoglycoside-serumspiegels tijdens de behandeling binnen het aanbevolen bereik vallen. Voor dergelijke patiënten dienen alternatieve behandelingsopties te worden overwogen.

Bij patiënten met de relevante mutaties of aminoglycoside-geïnduceerde doofheid in de familieanamnese dienen alternatieve behandelingen of genetische tests voorafgaand aan de toediening te worden overwogen.

Niertoxiciteit

Aminoglycosiden zijn mogelijk nefrotoxisch. Niertoxiciteit staat los van piekplasmaconcentraties (C_{max}).

De toxische effecten van aminoglycosiden, waaronder amikacine, komen frequenter voor bij patiënten met verstoorde nierfunctie, wanneer hogere doses dan aanbevolen worden toegediend, en als de aanbevolen behandelingsduur overschreden wordt. De veiligheid van de behandeling bij perioden langer dan 14 dagen is niet aangetoond. Andere factoren die het risico op aminoglycoside toxiciteit verhogen zijn gevorderde leeftijd en uitdroging.

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, azotemie, verhoogd serumcreatinine en oligurie. Behandeling moet worden stopgezet indien azotemie toeneemt of urinevolume geleidelijk afneemt.

Oudere patiënten kunnen een verstoorde nierfunctie hebben die niet altijd blijkt uit routinematige screeningsonderzoeken zoals BUN (bloedureumstikstof) 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.

Tijdens de behandeling moet de patiënt goed gehydrateerd worden en de nierfunctie moet worden beoordeeld, vooral bij patiënten met nierstoornissen. De nierfunctie moet ook nauwkeurig gecontroleerd worden tijdens de duur van de behandeling.

Het is aanbevolen om herhaalde audiometrische testen uit te voeren, vooral bij patiënten met hoog risico. De concentraties amikacine in het serum moeten worden opgevolgd, wanneer dat mogelijk is, zodat hoge concentraties die mogelijks toxisch zijn te vermijden (zie rubriek 4.2).

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.

Inactivering van het aminoglycoside is enkel klinisch significant bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie. Inactivering kan doorwerken in monsters van lichaamsvloeistoffen die verzameld werden voor analyse, hetgeen resulteert in onnauwkeurige resultaten. Zulke monsters moeten op geschikte manier behandeld worden (onmiddellijk geanalyseerd, ingevroren of behandeld met bètalactamase).

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.

Extreme voorzichtigheid is geboden bij toediening van aminoglycosiden bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen zoals myastena gravis of parkinsonisme, omdat aminoglycosiden werken op de neuromusculaire verbinding gelijkaardig aan curare en bijgevolg spierzwakte kan verergeren.

Andere

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.

Pediatrische 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.

Dit geneesmiddel bevat 177/354/708 mg natrium per 50/100/200 ml. Dit komt overeen met 8,85/17,7/35,4% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een synergetisch antibacterieel effect kan voortkomen uit de combinatie met bètalactamantibiotica.

Gelijktijdige of opeenvolgende toediening, zowel systemisch als topisch, 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 aminoglycosiden
- andere anti-infectieuze chemotherapeutica, bv. bacitracine, amfotericine B, cefalosporines, vancomycine, kanamycine, paromomycine, polymyxine B, colistine
- er is een verhoogd risico op nefrotoxiciteit en mogelijk ototoxiciteit wanneer aminoglycosiden gelijktijdig toegediend worden met cytostatica die platina bevatten: carboplatine (in hoge doses), cisplatine, oxaliplatine (in het bijzonder in gevallen van eerder bestaande nierinsufficiëntie)
- immunosuppressiva: cyclosporine, tacrolimus
- snelwerkende diuretica: bv. furosemide of ethacrynezuur (functionele nierinsufficiëntie veroorzaakt door dehydratie, mogelijke intrinsieke ototoxiciteit). Onomkeerbare doofheid kan optreden.

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.

Anesthesie met amikacine/methoxyfluraan

Aminoglycosiden kunnen het nierbeschadigende effect van methoxyfluraan verhogen. Bij gelijktijdig gebruik zijn extreem ernstige neuropathieën mogelijk.

Amikacine/spierontspanners en andere stoffen

Bij gelijktijdige behandeling met amikacine en spierontspannende werkzame stoffen (bv. D-tubocurarine), curariserende stoffen, botuline toxine, polymyxine antibiotica, procaïnamide, grote hoeveelheden citraatbloed of inhalatie anesthetica (bv. halothaan) moet er rekening mee worden gehouden dat de neuromusculaire blokkade als gevolg van die geneesmiddelen kan toenemen.

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).

Een reductie in serumactiviteit kan voorkomen wanneer een geneesmiddel type aminoglycoside of penicilline *in vivo* wordt toegediend via afzonderlijke routes.

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

Gelijktijdig toegediende thiamine (vitamine B1) kan worden vernietigd door de reactieve natriumbisulfitcomponent van de amikacinesulfaatformulering.

Indomethacine kan de plasmaconcentratie van amikacine bij pasgeborenen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van aminoglycosiden tijdens de zwangerschap. Aminoglycosiden kunnen schadelijk zijn voor de foetus. Ze gaan door de placenta. Er werden gevallen gemeld van onomkeerbare en totale aan beide zijden aangeboren doofheid bij kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap streptomycine had gekregen. Hoewel voor andere aminoglycosiden die aan zwangere vrouwen werden toegediend geen bijwerkingen werden gemeld voor de foetus of het pasgeboren kind, bestaat er een potentieel risico.

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 Fresenius Kabi 5 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).

Amikacine mag alleen aan zwangere vrouwen en pasgeboren zuigelingen worden toegediend wanneer dit duidelijk noodzakelijk is en 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 Fresenius Kabi 5 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.

4.8 Bijwerkingen

Onder bepaalde omstandigheden kan amikacine ototoxische of nefrotoxische effecten veroorzaken. Nierinsufficiëntie wordt soms gezien bij patiënten behandeld met amikacine en is meestal omkeerbaar na stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel.

Belangrijke opmerking bij de behandeling :

Nierfunctiestoornissen en gehoorproblemen ten gevolge van neurologische effecten kunnen grotendeels vermeden worden door inachtneming van voorzorgsmaatregelen. Controleer de toestand van de nieren

alsook het gehoor en het evenwicht voor, tijdens en na de therapie. Zorg voor adequate hydratatie en zorgen voor adequate urineproductie. Controleer de serumconcentratie van het actieve bestanddeel bij risicopatiënten en pas de dosis overeenkomstig aan (zie rubriek 4.2).

De bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling staan hieronder gerangschikt volgens lichaamssysteem/orgaanklasse en absolute frequentie. De volgende terminologieën werden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen in te delen:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Zeer zelden ($< 1/10,000$)
- Niet bekend De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen:</i>	
Soms:	Superinfectie of kolonisatie (met resistente bacteriën of gist) ¹
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zelden:	Anemie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, eosinofilie
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties
Zeer zelden:	Anafylactische shock
Onbekend:	Kruisallergie tussen aminoglycosiden
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zelden:	Hypomagnesemie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Soms:	Duizeligheid ¹ , vertigo ¹
Zelden:	Hoofdpijn, migraine, paresthesie, tremor,
<i>Oogaandoeningen</i>	
Soms:	Nystagmus
Zelden:	Blindheid ⁵ , retina-infarct ⁵
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Zelden:	Tinnitus ¹ , druk in de oren ¹ , gehoorproblemen ¹
Niet bekend:	Doofheid ¹
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zelden:	Hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Zelden:	Ademhalingsdepressie ⁴
Zeer zelden:	Respiratoire paralyse ⁴
Niet bekend:	Apneu, bronchospasme
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Soms:	Misselijkheid ¹
Zelden :	Braken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zelden:	Huiduitslag, exantheem, pruritus, netelroos (overgevoeligheidsreacties) ³
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zelden:	Artralgie
Zeer zelden:	Neuromusculaire blokkade
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms:	Schade aan niertubuli ² , nierinsufficiëntie ²
Zeer zelden:	Toxische nefropathie, acuut nierfalen

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zelden:	Geneesmiddelenkoorts
<i>Onderzoeken</i>	
Zelden:	Verhoogde aspartaat aminotransferase, verhoogde alanine aminotransferase, verhoogde alkaline fosfatase (gering en van tijdelijke aard)

Informatie over bepaalde bijwerkingen

- (1) Deze bijwerkingen werden vooral gezien wanneer de aanbevolen dosering overschreden werd, bij behandelingen die langer duurden dan 10 dagen, of wanneer de dosis niet voldoende verlaagd was in functie van patiënten met verstoorde nierfunctie. Initiële symptomen van vestibulaire stoornissen zijn duizeligheid, misselijkheid en braken. Klinisch onderzoek toont vaak een nystagmus. Vestibulaire stoornissen zijn bijna in elk geval omkeerbaar. De eerste tekenen van een cochleaire stoornis houden vaak een verlies waarneming van hoge frequenties ($\geq 4,000$ Hertz), wat voorafgaat aan gehoorverlies en enkel opgespoord kan worden aan de hand van audiometrische testen.
- (2) Een andere bijwerking die soms voorkomt is schade aan de niertubuli met nierinsufficiëntie. Het mechanisme van nierschade omvat accumulatie in de lysosomen, inhibitie van fosfolipase en necrose van buisvormige cellen na herhaalde toediening van amikacine. Een eenmaal daagse dosering kan het risico op nefrotoxiciteit verminderen. Nierbeschadiging is in verschillende mate omkeerbaar, maar vergroot het risico op een accumulatie dat ototoxische effecten kan veroorzaken of versterken. Een verhoging van de serumcreatinineconcentratie, de aanwezigheid van albumine, rode en witte bloedcellen of cilinders in urine, uremie en oligurie zijn mogelijk.
- (3) Bijwerkingen die zelden voorkomen zijn overgevoeligheidsreacties zoals exantheem, jeuk, netelroos en geneesmiddelenkoorts.
- (4) In zeldzame gevallen, wanneer de intraveneuze infusie te snel gebeurt, kan de ademhalingsfunctie ernstig onderdrukt worden. In geïsoleerde gevallen kan dit tot ademhalingsverlamming lijden. Dit risico bestaat eveneens wanneer amikacine wordt toegediend in combinatie met anesthesie en spierontspanners (zie rubriek 4.5).
- (5) Amikacine is niet geformuleerd voor intravitreaal gebruik. Blindheid en retina-infarct werden gemeld na intravitreale toedieningen (injectie in het oog) van amikacine.

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 www.fagg.be Afdeling Vigilantie, website www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

Behandeling

In het geval van overdosering of toxische reacties dient de infusie van amikacine gestopt te worden en kan gedwongen diurese toegepast worden om het verwijderen van amikacine uit het bloed te versnellen, indien nodig. Peritoneale dialyse of hemodialyse kan helpen om de amikacine, die accumuleert in bloed, te elimineren. Om amikacine uit bloed te verwijderen is hemodialyse effectiever dan peritoneale dialyse. Bij pasgeborenen kan een wisseltransfusie worden overwogen. Een deskundig advies zal echter worden ingewonnen voordat een dergelijke maatregel wordt uitgevoerd.

Calciumzouten zijn geïndiceerd om het curariserend effect te neutraliseren. Mechanische ventilatie kan nodig zijn bij ademhalingsverlamming.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; antibacteriële aminoglycosides, overige aminoglycosiden, ATC-code: J01GB06

Amikacine is een semisynthetisch 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 ontstaan van resistentie tijdens de therapie is ongebruikelijk. Een gedeeltelijke kruisresistentie tussen amikacine en andere aminoglycosideantibiotica komt voor.

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests

MIC (minimaal remmende concentratie) zijn vastgesteld door het Europees Comité voor antimicrobiële gevoeligheidstests (EUCAST) voor amikacine en staan hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</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 (Enteritis-Salmonellen)</i>
<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</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Aërobe gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaëroben</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Andere micro-organismen</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

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.

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

Andere informatie:

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij orale toediening wordt bijna geen amikacine geabsorbeerd en daarom is enkel parenterale toediening mogelijk. Pieks serumconcentraties 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 accumulerend 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 ontstoken meninges. Ongeveer 10 à 20% van de serumconcentratie passeert door gezonde meninges en dat percentage kan oplopen tot 50% als de meninges ontstoken zijn.

Amikacine stapelt zich op in de niercortex en het vocht in het binnenoer, 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. Amikacine kan geëlimineerd worden via hemodialyse en in mindere mate door peritoneale dialyse. Afhankelijk van de dialyse methode wordt 50% (range 29%-81%) of 40%-80% van de toegediende dosis verwijderd binnen respectievelijk vier tot 8 uur.

Pediatische 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

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses waren de belangrijkste effecten nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

Er is geen onderzoek verricht naar het mutagene of carcinogene potentieel van amikacine.

In onderzoeken naar reproductietoxiciteit veroorzaakte amikacine dosisafhankelijke nefrotoxiciteit bij zwangere ratten en hun foetussen, en reproductietoxiciteitsstudies bij nakomelingen van muizen, ratten en konijnen toonden verhoogde foetale sterftcijfers. Er is een potentieel risico op binnenoor en nierschade aan de foetus zoals waargenomen voor de klasse van aminoglycoside-antibiotica.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Amikacine Fresenius Kabi 5 mg/ml is een kant-en-klare formulering en mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen (behalve degene vermeld in rubriek 6.6). 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, nitrofurantöine, 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 opijs worden geplaatst of met bèta-lactamase worden aangevuld.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

In-use houdbaarheid (na de eerste opening/verdunding):

De chemische en fysische in-use stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en bij 2 tot 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient dit product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de methode van openen/verdunnen heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na eerste opening en verdunding van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De oplossing voor infusie wordt verpakt in flessen in polyethyleen met lage dichtheid met een dop die een rubberen schijf bevat om de naald te kunnen inbrengen.

Verpakkingsgrootten : 10 x 50 ml, 10 x 100 ml en 10 x 200 ml oplossing voor infusie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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.

Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

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

Amikacine Fresenius Kabi 5mg/ml is compatibel met de volgende infusievloeistoffen

- Ringer-oplossing
- Ringerlactaat-oplossing
- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie
- Glucose 100 mg/ml (10%) oplossing voor injectie

Instructies voor verdunning

Om een amikacineconcentratie van 2,5 mg/ml te verkrijgen, dient de desbetreffende hoeveelheid (in ml) Amikacine Fresenius Kabi 5 mg/ml voor de gewenste dosis aangevuld te worden met de identieke hoeveelheid van een van de bovengenoemde oplossingen voor infusie.

Zie rubriek 4.2 voor meer informatie.

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

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
B-2627 Schelle

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

- Amikacine Fresenius Kabi 5 mg/ml: BE556266 (50 ml)
- Amikacine Fresenius Kabi 5 mg/ml: BE556275 (100 ml)
- Amikacine Fresenius Kabi 5 mg/ml: BE556284 (200 ml)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/02/2020
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 04/07/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum van de tekst: 08/2025