

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amikacine Hospira 500 mg/2 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amikacine Hospira 500 mg/2 ml oplossing voor injectie bevat per injectieflacon 667 mg amikacinesulfaat overeenkomend met 500 mg amikacine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amikacine Hospira 500 mg/2 ml oplossing voor injectie is bestemd voor de kortdurende behandeling (7-10 dagen) van ernstige infecties, veroorzaakt door voor amikacine gevoelige stammen van Gram negatieve micro-organismen, inclusief *Pseudomonas* species, speciaal indien deze resistent zijn tegen andere aminoglycosiden.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het lichaamsgewicht van de patiënt moet worden bepaald voor de berekening van de juiste dosering. Amikacine Hospira 500 mg/2 ml oplossing voor injectie kan intramusculair of intraveneus worden toegediend.

De nierfunctie moet worden bepaald door meting van de serumcreatinine concentraties of door berekening van de endogene creatinineklaring. De bepaling van het bloeds serum stikstof (BUN) is minder betrouwbaar voor dit doel.

Indien mogelijk moeten de concentraties van amikacine in serum worden gemeten om er zeker van te zijn dat de spiegels therapeutisch maar niet toxisch zijn. Het is wenselijk zowel de piek- als de dalserumconcentraties te bepalen. Piekconcentraties (30-90 minuten na toediening) boven 35 µg/ml en dalconcentraties (juist voor de volgende dosis) boven 10 µg/ml moeten vermeden worden. De dosering moet dan worden aangepast.

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De aanbevolen intramusculaire of intraveneuze dosering voor volwassenen en adolescenten met een normale nierfunctie (creatinineklaring \geq 50 ml/min) bedraagt 15 mg/kg/dag, toegediend als enkelvoudige dagelijkse dosis of verdeeld in 2 gelijke doses van 7,5 mg/kg iedere 12 uur. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 1,5 g. Bij patiënten met endocarditis of febriele neutropenie moet tweemaal per dag een dosis worden toegediend, aangezien er onvoldoende bewijs is in het voordeel van één dosis per dag.

Kinderen tussen 4 weken en 12 jaar

De aanbevolen intramusculaire of intraveneuze (langzame intraveneuze infusie) dosering voor kinderen met een normale nierfunctie bedraagt 15-20 mg/kg/dag, toegediend als 15-20 mg/kg, eenmaal per dag, of als 7,5 mg/kg iedere 12 uur. Bij patiënten met endocarditis of febriële neutropenie moet tweemaal per dag een dosis worden toegediend, aangezien er onvoldoende bewijs is in het voordeel van één dosis per dag.

Neonaten

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

Prematuren

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

De dosis moet nauwkeurig worden berekend en de oplossing à 50 mg/ml moet indien nodig verder worden verdund om nauwkeurig te kunnen worden toegediend aan premature kinderen.

Indien mogelijk moeten de serumspiegels van amikacine worden bepaald om na te gaan of dosisaanpassingen nodig zijn om therapeutische concentraties te handhaven.

De gebruikelijke duur van de behandeling is 7-10 dagen.

De totale dagelijkse dosis mag bij geen enkele toedieningswijze 15 mg/kg/dag overschrijden. Bij moeilijk te behandelen en gecompliceerde infecties waarbij aan een langere behandeling dan 10 dagen wordt gedacht, moet het gebruik van Amikacine Hospira 500 mg/2 ml oplossing voor injectie opnieuw worden overwogen en indien dit wordt voortgezet, is meting van de nierfunctie noodzakelijk, evenals die van de serumspiegels van amikacine.

In het aanbevolen doseringsgebied moeten ongecompliceerde infecties, veroorzaakt door amikacine-gevoelige micro-organismen binnen 24-48 uur reageren. Indien binnen 3-5 dagen geen klinische respons optreedt, dient de therapie te worden gestaakt en de gevoeligheid van het micro-organisme opnieuw te worden bepaald.

Resistentie van het micro-organisme of de aanwezigheid van septische foci die chirurgische drainage vereisen kan de oorzaak hiervan zijn.

Indien Amikacine Hospira 500 mg/2 ml oplossing voor injectie wordt toegepast voor ongecompliceerde urineweginfecties kan een totale dagdosis van 500 mg zowel als een eenmalige dosis of als twee verdeelde doses (tweemaal daags 250 mg) worden toegediend.

Intraveneuze toediening

De oplossing voor intraveneuze toediening wordt bereid door de inhoud van een flacon aan 100 of 200 ml infusievloeistof toe te voegen. De toedieningsperiode bij volwassenen bedraagt 30-60 minuten.

Bij kinderen hangt de gebruikte hoeveelheid verdunnende vloeistof af van de hoeveelheid amikacine die de patiënt verdraagt. De oplossing moet normaal gedurende 30 tot 60 minuten worden geïnfuseerd. Voor zuigelingen wordt een infusie van 1 tot 2 uur aanbevolen.

Amikacine dient niet van tevoren met andere geneesmiddelen te worden gemengd.

Toediening aan patiënten met verminderde nierfunctie

Indien mogelijk moeten de serum-amikacineconcentraties worden gevolgd met behulp van geschikte bepalingmethoden.

De dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie kan zowel door toediening van normale doses met verlengde intervallen als door toediening van een verminderde dosis op een vast interval worden aangepast.

Beide methoden zijn gebaseerd op de creatinineklaring of het serumcreatininegehalte van de patiënt, aangezien deze parameters correleren met de halfwaardetijden van aminoglycosiden bij patiënten met verminderde nierfunctie. Deze doseringsschema's moeten aangepast worden in samenhang met zorgvuldige klinische en laboratorium bevindingen en indien nodig worden aangepast.

Geen van beide methoden is geschikt indien dialyse wordt toegepast.

Normale dosering bij verlengde intervallen

Indien de creatinineklaring niet beschikbaar is en de toestand van de patiënt stabiel is, kan het doseringsinterval in uren voor de normale dosis worden berekend door het serumcreatininegehalte door 10 te delen. Indien bijvoorbeeld de serumcreatinineconcentratie 200 µmol/l is, kan de aanbevolen dosis (7,5 mg/kg) iedere 20 uur worden toegediend.

<u>Serumcreatinine concentratie</u> <u>µmol/l</u>	<u>Tijdsinterval tussen doses Amikacine Hospira 500 mg/2 ml</u> <u>oplossing voor injectie van 7,5 mg/kg IM in uren</u>
100	10
150	15
200	20
250	25
300	30
350	35
400	40
450	45
500	50
550	55

Aangezien de nierfunctie kan veranderen gedurende de therapie moet het serumcreatinine regelmatig gecontroleerd en het doseringsschema indien nodig aangepast worden.

Verlaagde dosis bij een vast doseringsinterval

Indien het bij nierinsufficiëntie gewenst is Amikacine Hospira 500 mg/2 ml oplossing voor injectie met een vast doseringsinterval toe te dienen, moet de dosis worden verlaagd. Bij deze patiënten moeten de serumconcentraties van amikacine worden gemeten om therapeutische concentraties boven 35 µg/ml te vermijden.

Indien de gehaltebepaling in serum niet mogelijk is en de conditie van de patiënt stabiel is, geven het serumcreatininegehalte en de creatinineklaring op eenvoudige wijze de mate van nierinsufficiëntie aan om gebruikt te worden als richtlijn voor dosisaanpassing.

Begin de therapie met toediening van een normale dosis (7,5 mg/kg) als oplaaddosis.

Deze is gelijk aan de voor een patiënt met normale nierfunctie aanbevolen dosis.

Om de onderhoudsdosis die iedere 12 uur kan worden toegediend te bepalen, moet de oplaaddosis worden verminderd evenredig met de verlaging van de creatinineklaring voor de patiënt.

De om de 12 uur toe te dienen onderhoudsdosis (in mg) wordt als volgt berekend:

$$\text{Onderhoudsdosis} = \frac{CK_w(\text{ml} / \text{min}) \times D}{CK_n(\text{ml} / \text{min})}$$

In deze formule staat CK_w voor de waargenomen creatinineklaring (ml/min), CK_n staat voor de normale creatinineklaring (ml/min)

D staat voor de berekende onderhoudsdosis bij normale nierfunctie (mg)

De bovenvermelde doseringsschema's zijn niet bedoeld als absolute richtlijnen maar als aanbevelingen om een dosering te verkrijgen indien de bepaling van de serumspiegels van amikacine niet mogelijk is.

Dosering bij patiënten die hemodialyse of peritoneaal dialyse ondergaan

Voor patiënten die hemodialyse ondergaan wordt 3,75 - 7,5 mg/kg na iedere keer dat hemodialyse heeft plaatsgevonden aanbevolen.

Serumspiegels dienen te worden bepaald om de dosis eventueel aan te passen.

In de literatuur worden diverse doseringsschema's aanbevolen na peritoneaal dialyse. De mate van klaring via dialyse is afhankelijk van de duur en dialysemethode, de interindividuele variabiliteit kan groot zijn.

Met intermitterende peritoneale dialyse is een gemiddelde klaring van circa 20% van de toegediende dosis beschreven. Bij continue ambulatoire peritoneale dialyse met 3-4 dagelijkse wisselingen is de klaring van dezelfde orde van grootte.

Het wordt aanbevolen om patiënten die peritoneale dialyse ondergaan de initiële normale dosis (7,5 mg/kg) toe te dienen en de onderhoudsdosis individueel aan te passen na de dialyse op geleide van amikacine concentraties in het serum.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Overgevoeligheid voor of ernstige toxische reacties op aminoglycosiden in de anamnese. Het gebruik van aminoglycosiden kan gecontra-indiceerd zijn door de bekende kruisgevoeligheid van patiënten voor geneesmiddelen in deze klasse.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten bij wie al sprake was van nierinsufficiëntie, gehoor- of vestibulaire schade. Patiënten die worden behandeld met parenteraal toegediende aminoglycosiden dienen zorgvuldig geobserveerd te worden vanwege de potentiële ototoxiciteit en nefrotoxiciteit. De veiligheid voor langere behandelingsperiode dan 14 dagen is nog niet vastgesteld.

Neurotoxiciteit

Neurotoxiciteit, zich uitend in vestibulaire en/of bilaterale ototoxiciteit, kan optreden bij patiënten die behandeld worden met aminoglycosiden. Het risico op ototoxiciteit door aminoglycosiden is groter bij patiënten met een verstoorde nierfunctie of bij wie de behandeling met 5 tot 7 dagen verlengd wordt, zelfs bij gezonde patiënten. Doofheid voor hoge frequenties treedt gewoonlijk als eerste op en kan uitsluitend worden gedetecteerd met audiometrische tests. Ook vertigo kan optreden en wijst er mogelijk op dat het voorhoofd is aangetast. Andere mogelijke symptomen van neurotoxiciteit zijn een versuft gevoel, huidtintelingen, spiertrillingen en stuiptrekkingen.

Ototoxiciteit

Patiënten, die een cochleaire of vestibulaire beschadiging ontwikkelen kunnen mogelijk tijdens de therapie geen waarschuwingssignalen ondervinden, dat zich toxiciteit voor de 8^e zenuw ontwikkelt en een volledige of gedeeltelijke irreversibele bilaterale doofheid of invaliderende vertigo kan optreden na staken van de behandeling.

De ototoxiciteit die door aminoglycosiden wordt veroorzaakt, is gewoonlijk irreversibel.

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 behandelopties 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.

Renale toxiciteit

Aminoglycosiden zijn potentieel nefrotoxisch. Renale toxiciteit is onafhankelijk van de piekplasmaconcentratie (C_{max}). Het gevaar voor nefrotoxiciteit is groter bij patiënten met een verstoorde nierfunctie en bij diegenen die hoge doses krijgen toegediend of langere tijd dan aanbevolen worden behandeld.

Gezien de hoge amikacineconcentraties in de nieren, dienen patiënten goed gehydrateerd te zijn gedurende de behandeling om de kans op chemische irritatie van de niertubuli te verminderen. Voor de start van de therapie en dagelijks gedurende de behandeling moet de nierfunctie gecontroleerd worden volgens de gebruikelijke methodes. Indien zich tekenen van nierbeschadiging voordoen (neerslag, witte of rode cellen of albumine) moet de hydratatie toenemen. Dosisvermindering (zie 'Toediening aan patiënten met verminderde nierfunctie') kan wenselijk zijn indien zich andere tekenen van nierfunctiestoornissen voordoen zoals aanwezigheid van cilinders in de urine, een verminderde creatinineklaring, verlaagd soortelijk gewicht, verhoogd BUN of creatinine of oligourie. Indien de azotemie toeneemt of indien een progressieve afname van de urineproductie optreedt, dient de behandeling te worden gestopt.

Bij oudere patiënten kan de nierfunctie verminderd zijn, wat mogelijk niet zichtbaar is in de gebruikelijke screeningtests als BUN of serumcreatinine. Een bepaling van de creatinineklaring kan nuttiger zijn. Het is bijzonder belangrijk om de nierfunctie bij oudere patiënten op te volgen tijdens een behandeling met aminoglycosiden.

De nierfunctie en de functie van de 8e craniale zenuw dienen nauwkeurig gevolgd te worden, met name bij patiënten met een bekende of vermoedelijke nierinsufficiëntie (zoals ouderen) aan het begin van de therapie en bij diegenen bij wie de nierfunctie aanvankelijk normaal was, maar tekenen van een nierfunctiestoornis ontwikkelen tijdens de therapie. De serumconcentraties van amikacine dienen indien mogelijk te worden bepaald om zich te verzekeren van therapeutische spiegels en om toxische concentraties en langdurige piekconcentraties boven 35 µg/ml te voorkomen. De urine dient onderzocht te worden op verlaagd soortelijk gewicht, verhoogde eiwituitscheiding en de aanwezigheid van cellen of cilinders. Bloedureumstikstof, serumcreatinine of de creatinineklaring moeten van tijd tot tijd worden bepaald. Indien mogelijk dient een reeks audiogrammen te worden gemaakt bij patiënten die oud genoeg zijn om te onderzoeken, in het bijzonder bij hoogrisicopatiënten. Aanwijzingen op ototoxiciteit (duizeligheid, vertigo, tinnitus, sterke ruis in de oren en gehoorverlies) of nefrotoxiciteit, vereisen het staken van de toediening van het geneesmiddel of dosisaanpassing.

Indien patiënten goed gehydrateerd zijn en de nierfunctie normaal is, is het risico voor nefrotoxische reacties gering, mits de aanbevolen dosering niet wordt overschreden.

Gelijktijdige en/of achtereenvolgende systemische, orale of lokale toediening van andere neurotoxische of nefrotoxische verbindingen moet worden vermeden. Andere factoren die het risico op toxiciteit kunnen verhogen, zijn gevorderde leeftijd en dehydratatie.

Neuromusculaire toxiciteit

Neuromusculaire blokkade en verlamming van de ademhalingsspieren is beschreven na parenterale injectie, topische instillatie (zoals bij orthopedische en abdominale irrigatie of bij lokale behandeling van empyeem) en na orale toediening van aminoglycosiden.

Met de mogelijkheid van verlamming van de ademhalingsspieren moet worden rekening gehouden als aminoglycosiden worden toegediend, ongeacht de toedieningsroute, zeker bij patiënten die behandeld worden met anesthetica of neuromusculaire blokkers (zie rubriek 4.5).

Doet zich een neuromusculaire blokkade voor, dan kunnen calciumzouten de verlamming van de ademhalingsspieren opheffen, maar kunstmatige beademing kan nodig zijn. Neuromusculaire blokkade en spierverlamming kwamen voor bij laboratoriumdieren die hoge doses amikacine kregen.

Aminoglycosiden dienen voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met stoornissen van de skeletspieren zoals myasthenia gravis of parkinsonisme, aangezien deze geneesmiddelen spierzwakte kunnen verergeren omdat hun mogelijke effect gelijkaardig is aan datgene van curare op de neuromusculaire junctie.

Allergische reacties

Kruisallergie tussen aminoglycosiden onderling is aangetoond. Zoals bij andere antibiotica kan het gebruik van amikacine resulteren in groei van ongevoelige organismen. Indien dit gebeurt, dient geschikte therapie ingesteld te worden.

Amikacine Hospira 500 mg/2 ml oplossing voor injectie bevat sulfiet waardoor allergische reacties bij daarvoor gevoelige individuen (vooral astmapatiënten) kunnen worden veroorzaakt. Deze reacties kunnen variëren van lichte astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock. Algemeen komt overgevoeligheid voor sulfiet bij de brede bevolking niet vaak voor en blijft ze waarschijnlijk beperkt. Overgevoeligheid voor sulfiet komt vaker voor bij mensen met dan zonder astma. Er bestaat geen specifiek antidotum voor sulfietovergevoeligheid. Symptomatische behandeling wordt aanbevolen, indien noodzakelijk met name gericht op bronchodilatatie.

Pediatrische patiënten

Aminoglycosiden dienen bij prematuren en neonatale kinderen voorzichtig te worden toegediend vanwege de niet volledig ontwikkelde nierfuncties waardoor de serumhalfwaardetijd van deze geneesmiddelen verlengd kan worden.

Overige

Aminoglycosiden worden snel en vrijwel volledig geabsorbeerd na topische toediening, behalve vanuit de blaas, tijdens chirurgische ingrepen. Irreversibele doofheid, nierfunctiestoornissen en overlijden als gevolg van neuromusculaire blokkade is beschreven na irrigatie van zowel kleine als grote chirurgische oppervlakken met aminoglycoside bevattende oplossingen.

Macula-infarct, dat soms leidt tot permanent gezichtsverlies, werd gemeld na intravitreale toediening (injectie in het oog) van amikacine.

In vitro mengen van aminoglycosiden met beta-lactam antibiotica kan wederzijdse inactivatie tot gevolg hebben. Een verlaging van de halfwaardetijd in serum of van de serumspiegel kan optreden wanneer aminoglycosiden en penicillines via verschillende wegen worden toegediend.

De inactivatie van het aminoglycoside is klinisch alleen relevant bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Deze inactivatie kan zicht voortzetten in monsters van lichaamsvloeistoffen die

voor bepaling worden bewaard, met foute aminoglycosidewaarden als gevolg. Met die monsters moet correct worden omgegaan (onmiddellijk beoordelen of invriezen, of behandelen met beta-lactamase).

Informatie over hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gelijktijdige of achtereenvolgende systemische of topische gebruik van andere neurotoxische, ototoxische of nefrotoxische verbindingen, in het bijzonder bacitracine, cisplatine, amfotericine B, ciclosporine, tacrolimus, cefaloridine, paromomycine, viomycine, polymyxine B, colistine, vancomycine of andere aminoglycosiden, moet worden vermeden vanwege de potentiële additieve effecten. Er is verhoogde nefrotoxiciteit gemeld na gelijktijdige parenterale toediening van antibiotica met aminoglycosiden en cefalosporines. Het gelijktijdige gebruik van cefalosporine kan de metingen van de creatinineconcentratie in het serum bedrieglijk verhogen.

Het gelijktijdige gebruik van een injectie met amikacinesulfaat en krachtige diuretica (etacrinezuur of furosemide) moet worden vermeden, omdat deze diuretica zelf ototoxiciteit kunnen veroorzaken. Ook kunnen deze diuretica na intraveneuze toediening de toxiciteit van het aminoglycoside verhogen door de concentratie van het antibioticum in het serum en het weefsel te veranderen.

Gelijktijdige toediening van cefalosporines kan een vals-positief verhoogde uitslag van creatininebepalingen veroorzaken.

Zie ook rubriek 4.4.

De serumactiviteit kan ook verlaagd zijn wanneer een aminoglycoside of een geneesmiddel van het penicillinetype *in vivo* via verschillende toedieningswegen wordt toegediend.

Er is een verhoogd risico op hypocalcemie wanneer aminoglycosiden worden toegediend met bisfosfonaten.

Er is een verhoogd risico op nefrotoxiciteit en eventuele ototoxiciteit wanneer aminoglycosiden worden toegediend met platinaverbindingen.

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

Indometacine kan de plasmaconcentratie van amikacine bij neonaten verhogen.

Het risico op ademhalingsverlamming is aanwezig bij patiënten die anesthetica of neuromusculaire blokkers nemen (zoals succinylcholine, decamethonium, atracurium, rocuronium, vecuronium) en bij patiënten die op grote schaal transfusies met door citraat onstolbaar gemaakt bloed krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amikacine mag alleen worden toegediend aan zwangere vrouwen en neonaten als dat uiterst noodzakelijk is en onder medisch toezicht gebeurt.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van aminoglycosiden tijdens de zwangerschap. Aminoglycosiden kunnen de foetus schade berokkenen. Aminoglycosiden passeren de placenta. Er zijn meldingen van volledige, onomkeerbare, bilaterale congenitale doofheid bij kinderen van wie de moeder streptomycine kreeg tijdens de zwangerschap. Er zijn bijwerkingen gemeld voor de foetus of

pasgeborenen bij zwangere vrouwen die met andere aminoglycosiden werden behandeld, daarom bestaat er een potentieel gevaar. Als amikacine tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, moet zij worden ingelicht over het potentiële gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Amikacine/metabolieten wordt/worden uitgescheiden in de moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Amikacine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In reproductietoxiciteitsstudies bij muizen en ratten zijn geen effecten op de vruchtbaarheid of foetotoxiciteit gerapporteerd.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Door het optreden van sommige bijwerkingen (zie rubriek 4.8) kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen worden verminderd.

4.8 Bijwerkingen

Alle aminoglycosiden kunnen ototoxiciteit, renale toxiciteit en neuromusculaire blokkade veroorzaken. Die toxiciteiten komen vaker voor bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, bij patiënten die behandeld worden met andere ototoxische of nefrotoxische geneesmiddelen, en bij patiënten die langer en/of met hogere doses behandeld worden dan aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De lijst geeft de systeem/orgaanklasse, MedDRA-voorkeursterm en frequentie, waarbij de volgende frequentiecategorieën gehanteerd worden: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	MedDRA-voorkeursterm
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Soms	Superinfecties of kolonisatie met resistente bacteriën of gist ^a
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zelden	Anemie, eosinofilie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	Anafylactische respons (anafylactische reactie, anafylactische shock en anafylactoïde reactie), overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Zelden	Hypomagnesiëmie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Niet bekend	Paralyse ^a
	Zelden	Tremor ^a , paresthesie ^a , hoofdpijn, evenwichtsstoornis ^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
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Soms	Misselijkheid, braken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Soms	Uitslag
	Zelden	Pruritus, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Zelden	Artralgie, spiertrillingen ^a
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Niet bekend	Acuut nierfalen, toxische nefropathie, cellen in urine ^a
	Zelden	Oligurie ^a , verhoogd creatininegehalte in het bloed ^a , albuminurie ^a , azotemie ^a , rode bloedcellen in urine ^a , witte bloedcellen in urine ^a
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zelden	Koorts

^a Zie rubriek 4.4.

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

Veranderingen in de nierfunctie zijn gewoonlijk omkeerbaar wanneer de toediening van het geneesmiddel wordt stopgezet.

Toxische effecten op de gehoorzenuw kunnen leiden tot gehoorverlies, verlies van evenwicht, of beide. Amikacine tast vooral de auditieve functie aan. Cochlea-beschadiging omvat doofheid voor hoge frequenties en treedt gewoonlijk op voordat klinisch gehoorverlies kan worden gedetecteerd door middel van audiometrische tests (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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering bestaat het algemene risico op nefro-, oto- en neurotoxische (neuromusculaire blokkade) reacties. Neuromusculaire blokkade met ademstilstand vereist een juiste behandeling met inbegrip van toepassen van ionisch calcium (bv als gluconaat of lactobionaat in 10-20% oplossing) (zie rubriek 4.4). In geval van overdosering of toxische reactie zal peritoneale dialyse of hemodialyse helpen bij de verwijdering van amikacine uit het bloed. Amikacine niveaus worden ook verminderd tijdens continue arterioveneuze hemofiltratie. Bij het pasgeboren kind kan wisseltransfusie worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, aminoglycosiden, ATC-code: J01GB06

Werkingsmechanisme

Amikacine is werkzaam tegen een breed spectrum van Gramnegatieve en enige Grampositieve micro-organismen. Amikacine heeft een bactericide werking.

Vele stammen van bacteriën die resistent zijn geworden tegen gentamicine, tobramycine en kanamycine zijn *in vitro* gevoelig voor amikacine, doordat amikacine niet wordt omgezet door de meeste enzymen waarvan bekend is dat ze de eerder genoemde aminoglycosiden kunnen inactiveren.

In vitro is aangetoond dat amikacine in combinatie met een betalactam-antibioticum synergistisch werkt tegen een groot aantal klinisch relevante micro-organismen.

Gemiddelde MRC-waarden *in vitro*:

	1-10 µg/ml	10-100 µg/ml
Gramnegatieve micro-organismen	<i>Acinetobacter</i> spp <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus</i> spp (indool-positief en negatief) <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i>	
Grampositieve micro-organismen	<i>Staphylococcus aureus</i> en zijn meticilline-resistente stammen	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Enterococci</i>

Anaërobe bacteriën zijn doorgaans ongevoelig voor amikacine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Amikacine wordt snel geabsorbeerd na intramusculaire toediening.

Na een uur worden maximale serumconcentraties gemeten van gemiddeld 12 µg/ml na toediening van 250 mg (3,7 mg/kg), 16 µg/ml na 375 mg (5 mg/kg) en 21 µg/ml na toediening van 500 mg (7,5 mg/kg).

Na 10 uur bedragen de serumspiegels respectievelijk 0,3 µg/ml, 1,2 µg/ml en 2,1 µg/ml.

Na intraveneuze toediening van 500 mg (7,5 mg/kg) als 30 minuten durend infuus, bedraagt de gemiddelde maximale serumconcentratie aan het einde van de infusieperiode 38 µg/ml, met waarden van 24 µg/ml, 18 µg/ml en 0,75 µg/ml respectievelijk 30 minuten, 1 uur en 10 uur na afloop van de toediening.

Distributie

Er zijn geen aanwijzingen dat amikacine cumuleert. De binding aan serumeiwitten, bepaald met behulp van ultrafiltratietechniek, bedraagt 0 tot 11%.

Het schijnbare verdelingsvolume is 24 liter, ongeveer 28% van het lichaamsgewicht.

Na toediening in de aanbevolen dosering worden therapeutische spiegels aangetroffen in bot, hart, galblaas en longweefsels, gal, sputum, bronchiaalsecret, interstitiële vloeistof alsmede in het pleura-, amnion- en synoviaal vocht, naast hoge concentraties in urine.

De concentratie in de liquor is bij intacte meninges ongeveer 10-20% van de serumconcentraties. Bij ontstoken meninges kan de concentratie oplopen tot 50% van de concentratie in het serum.

Amikacine passeert de placenta. De maximale foetale serumconcentratie bedraagt ongeveer 16% van de maximale serumconcentraties in de moeder.

Gegevens uit studies met meerdere dagelijkse dosissen wijzen erop dat de concentratie in de liquor bij normale zuigelingen ongeveer 10 tot 20% van de serumconcentraties bedraagt en kan oplopen tot 50% bij meningitis.

Biotransformatie

Amikacine wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Amikacine wordt voornamelijk via glomerulaire filtratie uitgescheiden.

Bij een normale nierfunctie wordt ongeveer 92% van een intramusculair toegediende dosis in de eerste 8 uur onveranderd in de urine uitgescheiden en 98% binnen 24 uur.

De gemiddelde concentraties in de urine bedragen in de eerste 6 uur na intramusculaire toediening van 250 mg 563 µg/ml, na 375 mg 697 µg/ml en na 500 mg 833 µg/ml.

Na intraveneuze toediening wordt 84% binnen 9 uur en 94% van de dosis binnen 24 uur in de urine uitgescheiden.

De gemiddelde klaring uit serum is ongeveer 100 ml/min, waarbij de renale klaring 94 ml/min bedraagt.

De halfwaardetijd bedraagt 2 uur bij normale nierfunctie. Bij de foetus wordt een halfwaardetijd van 3,7 uur gevonden.

Bij gestoorde nierfunctie neemt de snelheid van excretie af, waardoor de serumhalfwaardetijd verlengd wordt.

De nierfunctie dient derhalve nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de therapie (zie ook "Dosering en wijze van toediening") en de dosering zo nodig aangepast te worden.

Langdurige piek serumconcentraties boven de 35 µg/ml moeten vermeden worden.

Uit enkele studies valt af te leiden, dat bij neonati van verschillende gewichten (van minder dan 1,5 kg, van 1,5-2,0 en meer dan 2 kg) bij dosering van 7,5 mg/kg, evenals dit het geval is bij andere aminoglycosiden, de serumhalfwaardetijden omgekeerd evenredig zijn met de postnatale leeftijd en de renale klaring van amikacine.

Het verdelingsvolume wijst er op dat amikacine, evenals andere aminoglycosiden, zich voornamelijk bevindt in de extracellulaire vloeistof van de neonati. Een dosering iedere 12 uur bij alle hierboven vermelde groepen gaf na 5 dagen geen cumulatie te zien.

Intramusculaire en intraveneuze toediening

Bij neonaten en in het bijzonder bij premature baby's is de nierklaring van amikacine verminderd.

In een enkele studie bij pasgeborenen (1-6 dagen oud) die zijn ingedeeld volgens hun geboortegewicht (< 2.000, 2.000-3.000 en > 3.000 g) werd amikacine intramusculair en/of intraveneus toegediend in een dosis van 7,5 mg/kg. De klaring bij neonaten > 3.000 g bedroeg 0,84 ml/min/kg en de terminale halfwaardetijd bedroeg ongeveer 7 uur. In deze groep bedroeg het initiële distributievolume en het steady-state distributievolume respectievelijk 0,3 ml/kg en 0,5 ml/kg. In de groepen met een lager geboortegewicht lag de klaring/kg lager en de halfwaardetijd was langer. Een herhaalde dosering iedere 12 uur bij alle bovenstaande groepen gaf na 5 dagen geen cumulatie aan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierproeven werden alleen afwijkingen gezien die verband houden met de bekende toxische werking van de klasse van aminoglycosiden (nefrotoxiciteit en ototoxiciteit). Dit is het enige veiligheidsrisico voor de mens op basis van proefdiergegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat, natriummetabisulfiet, natriumhydroxide of zwavelzuur, water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro mengen van aminoglycosiden met betalactam-antibiotica kan wederzijdse inactivatie tot gevolg hebben.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van de ongeopende flacon bedraagt 2 jaar.

Amikacine blijft bij kamertemperatuur gedurende 24 uur stabiel bij concentraties van 0,25 tot 5,0 mg/ml in de volgende oplossingen:

- 5% dextrose,
- 5% dextrose en 0,2% natriumchloride,
- 5% dextrose en 0,45% natriumchloride,
- 0,9% natriumchloride,
- Ringer-lactaatoplossing,

Bij dezelfde concentraties zijn de gedurende 30 dagen, bij -15°C ingevroren en vervolgens ontdooidde oplossingen of de gedurende 60 dagen bij 4°C bewaarde en vervolgens terug op 25°C gebrachte oplossingen gedurende 24 uur stabiel bij kamertemperatuur. Visuele inspectie van de parenterale oplossing is aanbevolen om de eventuele aanwezigheid van partikels na te gaan.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Amikacine wordt afgeleverd als oplossing. Niet bewaren boven 25°C. De oplossing is normaal kleurloos maar kan bleekgeel verkleuren zonder dat dit op een verlies aan activiteit wijst. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 5 injectieflacons (glas type I, bromobutyl rubber stop)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

RVG 22424

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 1998

Datum van laatste verlenging: 23 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 19 juli 2023