

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml Infusionslösung

Amikacin B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2,5 mg/ml i.v. Infusionslösung:

1 ml Infusionslösung enthält 2,5 mg Amikacin als Amikacinsulfat.

1 Flasche mit 100 ml enthält 250 mg Amikacin (als Amikacinsulfat).

5 mg/ml i.v. Infusionslösung:

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Amikacin als Amikacinsulfat.

1 Flasche mit 100 ml enthält 500 mg Amikacin (als Amikacinsulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält pro 100 ml 15 mmol (354 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der folgenden schwerwiegenden Infektionen durch Amikacin-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1), wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind:

- nosokomiale Infektionen der unteren Atemwege einschließlich schwerer Pneumonien,
- intraabdominale Infektionen, einschließlich Peritonitis,
- komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfektionen,
- Haut- und Weichgewebeerkrankungen, einschließlich infizierter Brandwunden,
- bakterielle Endokarditis,
- postoperative intraabdominale Infektionen.

Amikacin B. Braun kann auch zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit den bereits erwähnten Infektionen auftritt oder bei der ein solcher Zusammenhang vermutet wird, eingesetzt werden.

Amikacin B. Braun wird häufig mit anderen geeigneten Antibiotika kombiniert, um das Bakterienspektrum der entsprechenden Infektion abzudecken.

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Berechnung der korrekten Dosierung sollte das Körpergewicht des Patienten vor der Behandlung ermittelt werden.

Die Genauigkeit der Dosierung von Amikacin B. Braun wird durch die Verwendung einer Infusionspumpe verbessert.

Um eine Überdosierung besonders bei Kindern zu vermeiden, muss die am besten geeignete verfügbare Konzentration gewählt werden.

Überwachung der Arzneimittelkonzentration

Der Status der Nierenfunktion sollte durch Messung der Serum-Kreatininkonzentration oder durch Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance-Rate beurteilt werden. Der Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) ist für diesen Zweck sehr viel weniger geeignet. Erneute Beurteilungen der Nierenfunktion sollten regelmäßig während der Behandlung erfolgen.

Wann immer es möglich ist, sollte die Amikacin-Konzentration im Serum bestimmt werden, um einen ausreichenden, aber nicht übermäßig hohen Blutspiegel sicherzustellen. Es ist erstrebenswert, während der Therapie intermittierend sowohl die Spitzen- als auch die Talkonzentrationen im Serum zu messen.

Spitzenkonzentrationen (30-90 Minuten nach der Infusion) von über 35 µg/ml und Talkonzentrationen (direkt vor der nächsten Dosis) von über 10 µg/ml sollten vermieden werden.

Die Dosierung sollte wie angegeben angepasst werden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann eine einmal tägliche Dosierung angewendet werden. Die Spitzenkonzentrationen können in diesen Fällen 35 µg/ml überschreiten.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird die Überwachung der Plasmakonzentrationen dringend empfohlen.

Dauer der Anwendung

Je nach Schwere der Infektion sollte die Gesamtdauer der Behandlung auf 7 bis 10 Tage begrenzt sein. Wenn die Behandlung mit Amikacin bei schweren und komplizierten Infektionen länger als 10 Tage dauert, muss die Amikacin-Behandlung überdacht werden, da eine mögliche Weiterführung der Behandlung zusätzlich zur Überwachung der Amikacin-Serumkonzentration die Überwachung der Nierenfunktion, des Gehörs und des Gleichgewichtssinns erforderlich macht.

Unter der empfohlenen Dosierung sollten Patienten mit durch empfindliche Keime verursachten Infektionen innerhalb von 24 bis 48 Stunden auf die Therapie ansprechen. Wenn innerhalb von 3-5 Tagen keine definitive klinische Reaktion erkennbar ist, sollte die Behandlung abgebrochen und das antibiotische Empfindlichkeitsmuster des eingedrungenen Erregers überprüft werden. Das fehlende Ansprechen der Infektion kann Folge der Resistenz des Erregers oder septischer Herde sein, die eine chirurgische Drainage erfordern.

Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\geq$ 60 ml/min)

Erwachsene, Jugendliche und Kinder älter als 12 Jahre (über 33 kg Körpergewicht)

Die empfohlene intravenöse Dosis für Erwachsene und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\geq$ 60 ml/min) beträgt 15 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag, die als tägliche Einzeldosis oder aufgeteilt in zwei gleiche Dosen, d. h. 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden, verabreicht werden kann.

Die tägliche Gesamtdosis sollte 1,5 g nicht überschreiten. Bei Patienten mit Endokarditis oder bei febrilen neutropenischen Patienten sollte eine zweimal tägliche Gabe erfolgen, da nicht genügend Daten vorliegen, die eine einmal tägliche Gabe begründen.

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (4 Wochen bis 12 Jahre)

Die empfohlene intravenöse Dosis (langsame intravenöse Infusion) bei Kindern mit normaler Nierenfunktion beträgt 15-20 mg/kg KG/Tag, die als Gabe von 15-20 mg/kg KG einmal täglich oder von 7,5 mg/kg KG alle 12 Stunden verabreicht werden kann. Bei Patienten mit Endokarditis oder bei febrilen neutropenischen Patienten sollte eine zweimal tägliche Gabe erfolgen, da nicht genügend Daten vorliegen, die eine einmal tägliche Gabe begründen.

Neugeborene

Initialdosis von 10 mg/kg KG, gefolgt von 7,5 mg/kg KG alle 12 h (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Frühgeborene

Die empfohlene Dosis für Frühgeborene beträgt 7,5 mg/kg KG alle 12 Stunden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Infusionsvolumina bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Dosis in mg pro kg Körpergewicht											
Körpergewicht											
Amikacin 2,5 mg/ml (100 ml = 250 mg)											
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	
Amikacin in mg/kg KG											
7,5	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	ml
15	15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	
20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	
Körpergewicht											
Amikacin 5 mg/ml (100 ml = 500 mg)											
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	
Amikacin in mg/kg KG											
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	ml
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	

Maximale Tagesdosis

Die tägliche Gesamtdosis aller Verabreichungswege sollte 15-20 mg/kg KG/Tag nicht überschreiten.

Aufgrund der erforderlichen Dosisanpassungen ist die einmal tägliche Gabe von Amikacin für Patienten, deren Immunsystem geschwächt ist, die an Nierenversagen, an zystischer Fibrose oder Ascites leiden, bei Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen (mehr als 20 Prozent der Hautoberfläche) sowie für ältere Patienten und Schwangere nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) wird die einmal tägliche Gabe von Amikacin nicht empfohlen, da diese Patienten länger hohen Talspiegeln ausgesetzt sind. Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die im Allgemeinen eine zwei- oder dreimal tägliche Gabe erhalten, sollte die Amikacin-Serumkonzentration mit geeigneten Testverfahren überwacht werden. Die Dosen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entweder durch Gabe normaler Dosen in verlängerten Intervallen oder durch Gabe reduzierter Dosen in festgelegten Intervallen angepasst werden, um eine Kumulation von Amikacin zu vermeiden.

Beide Verfahren basieren auf der Kreatinin-Clearance oder den Serum-Kreatininwerten der Patienten, da festgestellt wurde, dass diese bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion mit der Aminoglykosid-Halbwertszeit korrelieren. Diese Dosierschemata müssen zusammen mit sorgfältigen Beobachtungen der klinischen Befunde und Laborwerte des Patienten angewendet werden und sollten gegebenenfalls modifiziert werden, einschließlich einer Änderung bei Durchführung einer Dialyse.

Verlängerung des Dosierungsintervalls bei normalen Dosen

Falls die Kreatinin-Clearance-Rate nicht verfügbar und der Zustand des Patienten stabil ist, wird das Dosierungsintervall in Stunden für die normale Einzeldosis (d. h. für die Dosis, die Patienten mit normaler Nierenfunktion zweimal täglich gegeben würde, 7,5 mg/kg) berechnet, indem der Serum-Kreatininwert mit 9 multipliziert wird. Zum Beispiel wird bei einer Kreatinin-Konzentration von 2 mg/100 ml die empfohlene Einzeldosis (7,5 mg/kg Körpergewicht) alle $2 \times 9 = 18$ Stunden verabreicht.

Dosisreduktion bei normalen Dosierungsintervallen

Wenn keine Werte aus Serumassays vorliegen und der Zustand des Patienten stabil ist, sind die Serum-Kreatinin- und die Kreatinin-Clearance-Werte die am leichtesten erhältlichen Indikatoren für den Grad der Nierenfunktionsstörung, die als Leitfaden für die Dosierung dienen können. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bekannter Kreatinin-Clearance beträgt die Initialdosis 7,5 mg/kg Körpergewicht Amikacin. Die Erhaltungsdosis, die in Dosierungsintervallen von 12 Stunden gegeben wird, sollte im Verhältnis zur Abnahme der Kreatin-Clearance-Rate des Patienten reduziert werden. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$\text{reduzierte Amikacin-Dosis [mg]} = \frac{\text{Kreatinin-Clearance}_{\text{aktuell}} [\text{ml/min}]}{\text{Kreatinin-Clearance}_{\text{normal}} [\text{ml/min}]} \times \text{berechnete Amikacin Initialdosis}$

Die Werte in der folgenden Tabelle sind Richtwerte.

Kreatinin-Clearance [ml/min]	Amikacin-Tagesdosis [mg/kg Körpergewicht pro Tag]	Amikacin 12-Stunden-Dosis für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht [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

Die obigen Dosierschemata sind nicht als starre Empfehlung gedacht, sondern sollen als Leitfaden für die Dosierung dienen, wenn die Messung der Amikacin-Serumspiegel nicht möglich ist. Eine alternative Faustregel für die Ermittlung der reduzierten Dosis bei zwölfstündigen Intervallen (für Patienten, deren Serum-Kreatininwerte im Steady State bekannt sind) ist die Teilung der normalerweise empfohlenen Dosis durch den Serum-Kreatininwert des Patienten.

Patienten, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen

Amikacin lässt sich durch Hämodialyse leicht aus dem Blut entfernen. Mehr als 90 % der Dosis werden innerhalb von 4 Stunden eliminiert.

Anurische Patienten erhalten eine normale Initialdosis (7,5 mg/kg). Die nach der Hämodialyse folgenden Dosen betragen ungefähr 2,5 bis 3,75 mg/kg.

Eine Überwachung der Serumspiegel ist unbedingt erforderlich.

Patienten, die sich einer Peritonealdialyse unterziehen

Eine Peritonealdialyse ist weit weniger wirksam. Lediglich 30 % einer gegebenen Dosis können in 12 Stunden entfernt werden.

Einmal tägliche Gabe

In klinischen Situationen mit erhöhtem Verteilungsvolumen beträgt die erste Dosis (Initialdosis) zwischen 20 und 30 mg/kg. Diese Dosis muss anschließend gemäß der $C_{\max}$ angepasst werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten benötigen möglicherweise geringere Erhaltungsdosen als jüngere Erwachsene, um therapeutische Plasmakonzentrationen zu erzielen.

Übergewichtige Patienten

Amikacin diffundiert nur schlecht ins Fettgewebe.

Bei übergewichtigen Patienten wird empfohlen, die Dosis auf der Basis des angepassten Gewichts zu berechnen.

Formel zur Berechnung des Gewichts, das bei der Dosisbestimmung für übergewichtige Patienten zu berücksichtigen ist (P1):

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

PI = Idealgewicht

PA = Aktuelles Gewicht

Die maximale Dosis von 1,5 g pro Tag darf nicht überschritten werden.

Patienten mit Ascites

Aufgrund des größeren Verteilungsvolumens im extrazellulären Flüssigkeitskompartiment müssen höhere Dosen verabreicht werden, um einen wirksamen Serumspiegel zu erhalten.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Der bevorzugte Zeitraum für eine Infusion beträgt bei Erwachsenen 30 Minuten, kann aber auf bis zu 60 Minuten verlängert werden.

Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Lösung normalerweise über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten infundiert werden. Säuglinge sollten die Infusion über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden erhalten.

Dies ist eine Fertigformulierung, die vor der Verabreichung nicht verdünnt werden sollte und nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Amikacin, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Eine Überempfindlichkeit gegen oder schwerwiegende toxische Reaktionen auf Aminoglykoside in der Anamnese können wegen der bekannten Kreuzallergie der Patienten gegen Arzneimittel dieser Klasse Gegenanzeigen für die Anwendung aller Aminoglykoside sein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei Verabreichung an Patienten

- mit Nierenfunktionsstörungen,
- mit Vorschädigung am Vestibular- oder Hörapparat,
- mit neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, Parkinsonismus, da es aufgrund der potenziellen curareähnlichen Wirkung der Aminoglykoside auf die neuromuskuläre Verbindung zu einer Verstärkung der Muskelschwäche kommen kann) sowie
- die unmittelbar vor der Behandlung mit Amikacin mit einem anderen Aminoglykosid behandelt wurden.

Patienten, die mit parenteralen Aminoglykosiden behandelt werden, sollten wegen der mit ihrer Anwendung verbundenen potenziellen Ototoxizität und Nephrotoxizität engmaschig klinisch überwacht werden.

Die toxischen Wirkungen der Aminoglykoside, einschließlich Amikacin, treten häufiger auf bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, wenn hohe Dosen verabreicht werden und wenn die Behandlungsdauer verlängert wird.

Über die Sicherheit einer Behandlungsdauer über 14 Tage hinaus ist nichts bekannt. Andere Faktoren, die das Risiko für Aminoglykosid-Toxizität erhöhen, sind fortgeschrittenes Lebensalter und Dehydrierung.

Neuro-/Ototoxizität

Bei Patienten, die mit Aminoglykosiden behandelt werden, kann Neurotoxizität auftreten, die sich als vestibuläre und/oder bilaterale auditive Ototoxizität manifestiert. Das Risiko einer durch Aminoglykoside induzierten Ototoxizität ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder bei jenen größer, deren Behandlung über 5-7 Tage hinausgeht, selbst wenn sie ansonsten gesund sind.

Üblicherweise tritt zuerst ein Hörverlust im Hochfrequenzbereich auf, der nur durch audiometrische Untersuchungen festgestellt werden kann. Es kann zu Vertigo kommen, die Hinweis auf eine Schädigung des Vestibularapparates sein kann. Andere Manifestationen der Neurotoxizität können Taubheitsgefühl, Hautkribbeln, Muskelzucken und Krämpfe sein.

Bei Patienten mit mitochondrialen DNA-Mutationen (insbesondere der Nukleotid-1555-A- bis-G-Substitution im 12S-rRNA-Gen) besteht ein erhöhtes Risiko für Ototoxizität, selbst wenn die Aminoglykosid-Serumspiegel während der Behandlung innerhalb des empfohlenen Bereichs liegen. Bei diesen Patienten sollten alternative Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit auffälliger Familienanamnese bezüglich entsprechender Mutationen oder Aminoglykosid-induzierter Taubheit sollten alternative Behandlungen oder Gentests vor der Anwendung in Erwägung gezogen werden.

Patienten, bei denen es zu einer Schädigung der Cochlea oder des Vestibularapparates kommt, könnten während der Behandlung keine Symptome aufweisen, die sie vor der Entwicklung toxischer Wirkungen auf den achten Hirnnerven warnen. Nach Absetzen des Arzneimittels können eine totale oder partielle irreversible bilaterale Taubheit oder stark behindernder Schwindel auftreten. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Die durch Aminoglykoside induzierte Ototoxizität ist im Allgemeinen irreversibel.

Neuromuskuläre Toxizität

Nach parenteraler Injektion, topischer Instillation (wie bei orthopädischer und abdominaler Spülung oder Lokalbehandlung eines Empyems) und oraler Anwendung von Aminoglykosiden wurde über neuromuskuläre Blockade und Atemlähmung berichtet.

Bei jeder Art der Verabreichung von Aminoglykosiden muss die Möglichkeit einer Atemlähmung in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die neuromuskuläre Blockaden auslösen. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Wenn es zu einer neuromuskulären Blockade kommt, können Calciumsalze der Atemlähmung entgegenwirken, aber eine künstliche Beatmung kann erforderlich sein. Bei Labortieren, die hohe Dosen von Amikacin erhielten, wurden neuromuskuläre Blockade und muskuläre Lähmung nachgewiesen.

Renale Toxizität

Aminoglykoside sind potenziell nephrotoxisch. Die renale Toxizität ist unabhängig von der maximalen Plasmakonzentration ($C_{\max}$). Das Risiko ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sowie bei jenen höher, die hohe Dosen oder eine länger dauernde Behandlung erhalten.

Die Patienten sollten während der Behandlung gut hydriert sein und die Nierenfunktion sollte vor Beginn der Behandlung sowie täglich während des Behandlungsverlaufs mit den üblichen Verfahren beurteilt werden. Siehe Abschnitt 4.2.

Die Tagesdosis muss herabgesetzt und/oder die Behandlungsintervalle verlängert werden, falls Zeichen einer Nierenfunktionsstörung auftreten, wie z. B.: Harnzylinder, Leukozyten oder Erythrozyten im Urin, Albuminurie, Verringerung der Kreatinin-Clearance, vermindertes spezifisches Gewicht des Urins, Hyperazotämie, erhöhter BUN, Erhöhung des Serum-Kreatinins und Oligurie. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Azotämie zunimmt oder die Urinausscheidung allmählich abnimmt.

Überwachung des Patienten

Die Nierenfunktion und die Funktion des achten Hirnnervs sollten besonders bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenfunktionsstörung zu Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden. Das gilt auch für jene Patienten, deren Nierenfunktion anfänglich normal ist, aber die während der Behandlung Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung entwickeln. Falls möglich, sollte die Serumkonzentration von Amikacin überwacht werden, um einen ausreichenden Blutspiegel sicherzustellen und einen potenziell toxischen Spiegel zu vermeiden. Der Urin sollte auf vermindertes spezifisches Gewicht, erhöhte Eiweißausscheidung und das Vorliegen von Zellen oder Harnzylindern untersucht werden. Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance sollten regelmäßig gemessen werden. Bei Patienten, die für die Untersuchung alt genug sind, und vor allem bei Hochrisikopatienten sollten, falls möglich, wiederholte Audiogramme aufgezeichnet werden. Beim Nachweis von Ototoxizität (Schwindelgefühl, Vertigo, Tinnitus, Ohrgeräusche und Hörverlust) oder Nephrotoxizität muss das Arzneimittel abgesetzt oder die Dosis angepasst werden. Siehe Abschnitt 4.8.

Bei Auftreten von Tinnitus, subjektivem Hörverlust oder falls in Kontroll-Audiogrammen ein signifikanter Verlust im Hochfrequenzbereich sichtbar wird, sollte die Amikacin-Therapie ebenfalls abgebrochen werden.

Wie bei anderen Antibiotika kann die Anwendung von Amikacin zum Überwuchern von nicht empfindlichen Erregern führen. Falls dies geschieht, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs lokal verabreichte Aminoglykoside werden schnell und praktisch komplett resorbiert (außer bei Anwendung in der Blase). Bei Spülungen des Operationsfeldes mit Aminoglykosid-Lösungen wurden (unabhängig von der verwendeten Menge) Fälle berichtet, bei denen es zu irreversibler Taubheit, Nierenversagen und Todesfällen aufgrund einer neuromuskulären Blockade kam.

Nach intravitrealer Verabreichung (Injektion ins Auge) von Amikacin wurde über Makulainfarkt berichtet, der gelegentlich zu permanentem Sehverlust führte.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können eine verminderte Nierenfunktion haben, die mit routinemäßigen Screeninguntersuchungen wie Bestimmung von BUN und Serum-Kreatinin nicht nachweisbar sein kann. Eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance kann hilfreicher sein. Die Überwachung der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten während einer Behandlung mit Aminoglykosiden besonders wichtig.

Kinder und Jugendliche

Aminoglykoside sollten bei Frühgeborenen oder Neugeborenen aufgrund ihrer renalen Unreife und der daraus resultierenden Verlängerung der Serum-Halbwertszeit dieses Arzneimittels nur mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden.

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der sonstigen Bestandteile

Amikacin B. Braun enthält 354 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 17,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Serum-Kreatinin-Assays können zu fälschlich hohen Werten führen, wenn gleichzeitig Cephalosporine verabreicht werden.

Die gegenseitige Inaktivierung von Amikacin und Betalaktam-Antibiotika kann sich in Proben (z. B. Serum, Liquor etc.) fortsetzen, die für den Aminoglykosid-Assay entnommen wurden, und kann daher zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Die Proben müssen deshalb direkt nach der Entnahme untersucht oder tiefgekühlt werden oder das Betalaktam-Antibiotikum muss durch Zugabe von Betalaktamase inaktiviert werden. Die Inaktivierung des Aminoglykosids ist nur bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung klinisch relevant.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betalaktam-Antibiotika

Bei gleichzeitiger Verabreichung eines Aminoglykosids oder eines Antibiotikums vom Penicillin-Typ und Amikacin *in vivo* über getrennte Verabreichungswege kann es zu einer Abnahme der Serumaktivität kommen.

Andere neurotoxische, ototoxische oder nephrotoxische Wirkstoffe

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende systemische und auch topische Gabe von anderen neuro-, oto- oder nephrotoxischen Wirkstoffen sollte aufgrund der additiven toxischen Wirkungen vermieden werden.

Die toxische Wirkung von Amikacin kann durch folgende neuro- und/oder oto- und/oder nephrotoxische Wirkstoffe verstärkt werden:

- Andere parenterale Aminoglykoside (z. B. Kanamycin, Paromomycin)
- Andere Antibiotika, z. B.
 - Bacitracin
 - Amphotericin B
 - Cephalosporine (z. B. Cephaloridin)
 - Vancomycin
 - Polymyxine (Polymyxin B, Colistin)
 - Viomycin
- Platinhaltige Zytostatika:
 - Carboplatin (in hohen Dosierungen), Cisplatin, Oxaliplatin (besonders bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz)
- Immunsuppressiva:
 - Ciclosporin
 - Tacrolimus
- Schnell wirkende Diuretika, z. B.
 - Furosemid
 - Ethacrynsäure (potenzielle intrinsische Ototoxizität, darüber hinaus kann die Toxizität der Aminoglykoside infolge der dehydrierenden Wirkung der Diuretika und einer erhöhten Konzentration der Aminoglykoside in Serum und Gewebe verstärkt sein)
- Amikacin/Methoxyfluran-Anästhesie
Aminoglykoside können die nierenschädigende Wirkung von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind schwerste Neuropathien möglich.

Wenn Amikacin mit anderen potenziell nephro- oder ototoxischen Wirkstoffen kombiniert wird, müssen das Gehör und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem schnell wirkenden Diuretikum muss der Flüssigkeitsstatus des Patienten überwacht werden.

Amikacin/Muskelrelaxanzien und andere Wirkstoffe – neuromuskuläre Wirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amikacin und

- einem neuromuskulär blockierenden Wirkstoff (z. B. Succinylcholin, Decamethonium, Atracurium, Rocuronium, Vecuronium),
- großen Mengen von Citrat-Blut oder
- Anästhetika

muss damit gerechnet werden, dass die durch diese Arzneimittel verursachte neuromuskuläre Blockade verstärkt wird und zu Atemlähmung führen kann.

Bei einem anstehenden chirurgischen Eingriff ist der Anästhesist über die Anwendung des Arzneimittels zu informieren.

Durch Injektion von Calciumchlorid kann die Aminoglykosid-bedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden (siehe Abschnitt 4.9).

Indometacin

Indometacin kann bei Neugeborenen die Plasmakonzentration von Amikacin erhöhen.

Bisphosphonate

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aminoglykosiden mit Bisphosphonaten ist das Risiko einer Hypocalcämie erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Verwendung von Aminoglykosiden während der Schwangerschaft sind nur eingeschränkt Daten verfügbar. Aminoglykoside können den Fetus schädigen. Aminoglykoside passieren die Plazentaschranke und es liegen Berichte über totale, irreversible, bilaterale angeborene Taubheit bei Kindern vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Streptomycin behandelt wurden. Obwohl Nebenwirkungen am ungeborenen Kind oder Neugeborenen bei Schwangeren, die mit anderen Aminoglykosiden behandelt worden waren, nicht berichtet wurden, besteht ein Schädigungspotenzial. Wenn Amikacin während einer Schwangerschaft verwendet wird oder eine Patientin schwanger wird, während sie mit Amikacin behandelt wird, sollte sie über das mögliche Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Amikacin B. Braun darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Amikacin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Falls eine Behandlung als erforderlich betrachtet wird, sollte sie nur unter medizinischer Überwachung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amikacin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Amikacin B. Braun verzichtet werden soll / die Behandlung mit Amikacin B. Braun zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In Reproduktionstoxizitätsstudien an Mäusen und Ratten wurden keine Wirkungen auf die Fertilität berichtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Falls das Arzneimittel ambulanten Patienten verabreicht wird, ist aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie Gleichgewichtsstörungen (siehe Abschnitt 4.8) Vorsicht geboten, da diese die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Alle Aminoglykoside haben das Potenzial, Ototoxizität, renale Toxizität und neuromuskuläre Blockaden zu induzieren. Diese Toxizitäten treten häufiger auf bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, bei Patienten, die mit anderen ototoxischen oder nephrotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, und bei Patienten, die für einen längeren Zeitraum und/oder mit höheren Dosen als den empfohlenen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen, die auch nur im Geringsten mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht wurden, werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Sehr selten	($< 1/10\,000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</i>	
Gelegentlich:	Superinfektion oder Kolonisierung mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen ^a
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Selten:	Anämie, Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Nicht bekannt:	Anaphylaktische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit, Manifestationen siehe auch „ <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> “ und „ <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> “)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Selten:	Hypomagnesiämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Gelegentlich:	Schwindelgefühl ^a , Vertigo ^a
Selten:	Kopfschmerz, Parästhesie ^a , Tremor ^a , Gleichgewichtsstörung ^a
Nicht bekannt:	Lähmung ^a
<i>Augenerkrankungen:</i>	
Selten:	Erblindung ^b , Netzhautinfarkt ^b
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>	
Selten:	Tinnitus ^a , Hypakusis ^a
Nicht bekannt:	Taubheit ^a , neurosensorische Taubheit ^a
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	
Selten:	Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Nicht bekannt:	Apnoe, Bronchospasmus
Sehr selten:	Atemlähmung (Einzelfälle)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Gelegentlich:	Übelkeit, Erbrechen

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:</i>	
Gelegentlich:	Hautausschlag
Selten:	Juckreiz, Urtikaria
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Selten:	Arthralgie, Muskelzucken
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	
Gelegentlich:	Schädigung der Nierentubuli
Nicht bekannt:	Akutes Nierenversagen, toxische Nephropathie, Zellen im Urin ^a
Selten:	Oligurie ^a , erhöhtes Serumkreatinin ^a , Albuminurie ^a , Azotämie ^a , Erythrozyten im Urin ^a , Leukozyten im Urin ^a
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Selten:	Pyrexie

^a Siehe Abschnitt 4.4

^b Amikacin wurde nicht für die intravitreale Anwendung formuliert. Nach intravitrealer Anwendung (Injektion ins Auge) wurde über Erblindung und Netzhautinfarkt berichtet.

Informationen zu bestimmten Nebenwirkungen

Die Veränderungen der Nierenfunktion sind im Allgemeinen reversibel, wenn das Arzneimittel abgesetzt wird. Toxische Wirkungen auf den achten Hirnnerven können zu Hörverlust, Gleichgewichtsverlust oder beidem führen. Amikacin beeinträchtigt hauptsächlich die Hörfunktion. Zur Schädigung der Cochlea gehört der Hörverlust im Hochfrequenzbereich, der üblicherweise auftritt, bevor der klinische Hörverlust durch audiometrische Untersuchungen erkannt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierungen können nephrotoxische, ototoxische und curareartige Wirkungen (neuromuskuläre Blockade) auftreten.

Behandlung

Wenn es zu einer Überdosierung kommt oder toxische Wirkungen auftreten, muss die Amikacin-Infusion abgebrochen werden und es kann eine Peritonealdialyse oder Hämodialyse durchgeführt werden, um die Elimination von Amikacin aus dem Blut zu beschleunigen. Eine kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration kann ebenfalls hilfreich sein, um Amikacin, das im Blut kumuliert, zu eliminieren. Bei Neugeborenen kann eine Austauschtransfusion in Betracht gezogen werden, allerdings sollte vor der Einleitung einer solchen Maßnahme der Rat eines Fachmannes eingeholt werden.

Eine neuromuskuläre Blockade mit Atemstillstand erfordert eine geeignete Behandlung einschließlich der Applikation von ionischem Calcium (z. B. als Gluconat oder Lactobionat in 10-20%iger Lösung). Bei Atemlähmung kann künstliche Beatmung erforderlich werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Aminoglykoside, ATC-Code: J01GB06

Amikacin ist ein von Kanamycin abgeleitetes halbsynthetisches Aminoglykosidantibiotikum. Amikacin ist das Produkt einer Acylierung der C-1-Aminogruppe des 2-Desoxystreptamin-Grundgerüsts mit einer Aminohydroxybuttersäure.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Amikacin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNA und nachfolgender Hemmung der Translation in empfindlichen Mikroorganismen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Der wichtigste PK/PD-Parameter zur Vorhersage der bakteriziden Wirkung von Amikacin ist der Quotient aus maximaler Serumkonzentration ($C_{\max}$) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers. Ein $C_{\max}$ /MHK-Verhältnis von 8:1 oder 10:1 wird für die Abtötung von Bakterien und die Verhinderung eines erneuten Bakterienwachstums als effektiv betrachtet.

Amikacin besitzt *in vitro* und *in vivo* eine post-antibiotische Wirkung. Die post-antibiotische Wirkung ermöglicht es, die Dosierungsintervalle zu verlängern, ohne dass die Wirksamkeit gegen die meisten Gram-negativen Bakterien beeinträchtigt wird.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Amikacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind. Da Amikacin dem Abbau durch Aminoglykosid-inaktivierende Enzyme widersteht, ist es nachweislich gegen viele Aminoglykosid-resistente Stämme wirksam.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen werden bei *Pseudomonas aeruginosa* beobachtet. Aktuelle Daten lassen darauf schließen, dass ähnliche Resistenzmechanismen bei *Acinetobacter* spp. auftreten.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine partielle Kreuzresistenz von Amikacin mit anderen Aminoglykosid-Antibiotika.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Amikacin festgelegt und sind hier aufgeführt:

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

Wirkungsspektrum von Amikacin

Die Prävalenz einer Resistenz gegenüber einzelnen Spezies kann geografisch und zeitlich variieren. Örtliche Informationen zu Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen infrage stellt.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁰
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</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 spp.</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

¹ Die Resistenzrate von Isolaten besonderer Personengruppen wie z. B. Patienten mit zystischer Fibrose beträgt $\geq 10\%$.

⁰ Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standard-Referenzbüchern und Therapieempfehlungen wird Empfindlichkeit als gegeben angenommen.

Weitere Informationen

Aminoglykoside eignen sich zur Kombination mit anderen Antibiotika zur Behandlung von Gram-positiven Kokken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Plasmakonzentrationen

Bei oraler Gabe wird Amikacin praktisch nicht resorbiert; es kann nur parenteral verabreicht werden. Maximale Serumspiegel werden 1-2 Stunden nach Infusion erreicht. Die Serumhalbwertszeit beträgt 2,2 bis 2,4 Stunden. Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Patienten mit Nierenversagen ist mit einer längeren Halbwertszeit zu rechnen.

Die Verabreichung einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 7,5 mg/kg über 30 Minuten resultiert nach Abschluss der Infusion in einer Serumkonzentration von 38 µg/ml. Bei gesunden Probanden betragen nach einer 30-minütigen Infusion von 15 mg/kg die Serumkonzentrationen 77 µg/ml, nach 1 Stunde 47 µg/ml und nach 12 Stunden 1 µg/ml.

Bei älteren Patienten (mittlere Kreatinin-Clearance von 64 ml/min) betragen nach einer 30-minütigen Infusion von 15 mg/kg die Serumkonzentrationen 55 µg/ml, nach 12 Stunden 5,4 µg/ml und nach 24 Stunden 1,3 µg/ml.

In Mehrfachdosisstudien konnte bei Personen mit normaler Nierenfunktion bei Verabreichung einer Tagesdosis von 15 bis 20 mg/kg keine Kumulation festgestellt werden.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen von Amikacin beträgt ca. 24 l (28 % des Körpergewichts). Die Plasmaproteinbindung beträgt 4 % bis 10 %.

Nach Verabreichung der empfohlenen Dosis finden sich therapeutische Konzentrationen in Knochen, Herz, Gallenblase, Lungengewebe, Urin, Galle, Bronchialsekreten, Sputum, Interstitialflüssigkeit, Pleuraflüssigkeit und Synovialflüssigkeit.

Durch entzündete Meningen diffundiert es ausreichend in den Liquor. Durch gesunde Meningen diffundieren ca. 10 % bis 20 % der Serumkonzentration, dieser Wert steigt bei entzündeten Meningen auf bis zu 50 %.

Der Wirkstoff kumuliert in der Nierenrinde und der Flüssigkeit des Innenohrs und wird aus diesen tiefen Kompartimenten nur langsam eliminiert.

Amikacin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Bis zu 20 % der Konzentration im mütterlichen Blut wurden im fetalen Blut und im Fruchtwasser nachgewiesen.

Biotransformation

Amikacin wird im Körper nicht metabolisiert.

Elimination

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die mittlere Serum-Clearance von Amikacin 100 ml/min und die renale Clearance 94 ml/min. Amikacin wird fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Der Großteil (60-82 %) der Menge wird innerhalb der ersten 6 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Über die Galle werden nur sehr geringe Mengen ausgeschieden. Bei normaler Nierenfunktion werden innerhalb der ersten 8 Stunden 91 % und innerhalb 24 Stunden 95 % der i.m. verabreichten Amikacin-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

90 % der Amikacin-Dosis können innerhalb von 4 Stunden durch Hämodialyse eliminiert werden.

Kinder und Jugendliche

Daten von Studien zur mehrfach täglichen Dosierung zeigen, dass die Spiegel in der Spinalflüssigkeit bei normalen Säuglingen etwa 10 bis 20 % der Serumkonzentrationen betragen und bei Meningitis bis zu 50 % erreichen können.

Intravenöse Verabreichung

Bei Neugeborenen und besonders bei Frühgeborenen ist die renale Elimination von Amikacin reduziert.

In einer einzigen Studie an Neugeborenen (1-6 Tage nach der Geburt), die nach dem Geburtsgewicht gruppiert wurden (< 2000, 2000-3000 und > 3000 g), wurde Amikacin intramuskulär und/oder intravenös in einer Dosis von 7,5 mg/kg verabreicht. Die Clearance bei Neugeborenen > 3000 g betrug 0,84 ml/min/kg und die terminale Halbwertszeit etwa 7 Stunden. In dieser Gruppe war das initiale Verteilungsvolumen 0,3 ml/kg und das Verteilungsvolumen im Steady state 0,5 ml/kg. In den Gruppen mit niedrigerem Geburtsgewicht war die Clearance/kg niedriger und die Halbwertszeit länger. Wiederholte Dosierung alle 12 Stunden in allen erwähnten Gruppen zeigte nach 5 Tagen keine Kumulation.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei Einmalgabe

Neuromuskuläre Blockade und muskuläre Lähmung wurden bei Labortieren nachgewiesen, denen hohe Dosen von Amikacin verabreicht wurden.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung traten hauptsächlich nephrotoxische und ototoxische Wirkungen auf.

Mutagenes und karzinogenes Potenzial

Es wurden keine Studien zur Evaluierung des karzinogenen oder mutagenen Potenzials von Amikacin durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

In Studien an trächtigen Ratten und deren Feten wurde eine dosisabhängige Nephrotoxizität bei den trächtigen Ratten und deren Feten nachgewiesen. Reproduktionsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben erhöhte fetale Sterberaten. Wie bei der Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika besitzt auch Amikacin für den Fetus ein potenzielles Risiko für Schädigungen des Innenohrs und der Nieren.

Lokale Toxizität

Es liegen keine Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Amikacin B. Braun ist eine gebrauchsfertige Formulierung. Sie darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und muss in der empfohlenen Dosierung und vorgeschriebenen Verabreichungsart separat verabreicht werden.

Aminoglykoside dürfen auf keinen Fall in eine Infusionslösung mit Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) gemischt werden, da dies zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung der Kombinationspartner führt.

Chemische Inkompatibilitäten sind bekannt für Amphotericin, Chlorothiazid, Erythromycin, Heparin, Nitrofurantoin, Novobiocin, Phenytoin, Sulfadiazin, Thiopental, Chlortetracyclin, Vitamin B und Vitamin C. Amikacin darf nicht mit diesen Arzneimitteln vorgemischt werden.

Wenn Aminoglykoside und Betalaktam-Antibiotika gemischt werden, kann die Inaktivierung auch noch Blutproben betreffen, die zur Bestimmung der Antibiotika-Serumspiegel abgenommen werden, und zu einer erheblichen Unterschätzung und in Folge zu Dosierungsfehlern und dem Risiko von toxischen Effekten führen. Die Proben müssen schnell verarbeitet werden und auf Eis gelegt oder mit Betalaktamase versetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet

3 Jahre.

Nach Anbruch des Behältnisses

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des geöffneten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml:
Flaschen aus niedrigdichtem Polyethylen zu 100 ml, verfügbar in Packungsgrößen zu:
10 x 100 ml
20 x 100 ml
- Amikacin B. Braun 5 mg/ml:
Flaschen aus niedrigdichtem Polyethylen zu 100 ml, verfügbar in Packungsgrößen zu:
10 x 100 ml
20 x 100 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen, unmittelbar nach der Anwendung.

Nur zur intravenösen Anwendung.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Lösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Feststoffteilchen und Verfärbung kontrolliert werden.

Nur klare, farblose, partikelfreie Lösung verwenden.

Die Lösung muss mit sterilem Zubehör unter aseptischen Techniken verabreicht werden. Das Verabreichungssystem wird mit der Lösung vorbefüllt, um zu verhindern, dass Luft in das System eindringt.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

Postanschrift

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml Infusionslösung	Z.-Nr.: 1-30968
---	-----------------

Amikacin B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung	Z.-Nr.: 1-30969
---	-----------------

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml Infusionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2016

Amikacin B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Jänner 2016

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten