

FACHINFORMATION/ ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amikacin Kabi 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Amikacin (als Amikacinsulfat).

1 Flasche mit 50 ml Infusionslösung enthält 250 mg Amikacin.

1 Flasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 500 mg Amikacin.

1 Flasche mit 200 ml Infusionslösung enthält 1000 mg Amikacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml enthält 3,54 mg Natrium (entsprechend 0,154 mmol Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Die Lösung ist klar und farblos.

pH-Wert: 3,5 - 5,5

Osmolalität: 270 – 330 mosml/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amikacin Kabi ist zur Behandlung der folgenden schwerwiegenden Infektionen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (einschließlich Neugeborener) angezeigt, wenn andere antimikrobielle Mittel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1):

- Nosokomiale Infektionen der unteren Atemwege, einschließlich einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP) und einer beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP),
- Komplizierte und wiederkehrende Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis,
- Komplizierte intraabdominale Infektionen, einschließlich Peritonitis,
- Akute bakterielle Infektionen der Haut und Hautstruktur, einschließlich Brandwundeninfektionen,
- Bakterielle Endokarditis (nur in Kombination mit anderen Antibiotika).

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder bei denen vermutet wird, dass sie damit in Zusammenhang stehen.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Amikacin Kabi wird üblicherweise in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika angewendet, um das bei der jeweiligen Infektion auftretende Bakterienspektrum abzudecken.

Die Dosierung sowie die Verwendung von Amikacin hängen insbesondere von der Art der Infektion und dem Status des Patienten ab. Lokale Therapieempfehlungen sollten berücksichtigt werden.

Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre (über 33 kg Körpergewicht (KG)):

Die empfohlene intravenöse Dosierung für Erwachsene und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) beträgt 15 mg/kg Körpergewicht pro Tag, die als Einmaldosis verabreicht oder in 2 gleiche Dosen aufgeteilt werden kann, d. h. 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden.

Die tägliche Gesamtdosis sollte 1,5 g nicht überschreiten. Bei Patienten mit Endokarditis oder fieberhafter Neutropenie sollte die Dosierung zweimal täglich erfolgen, da es nicht genügend Daten gibt, die eine einmalige tägliche Dosierung unterstützen.

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (4 Wochen bis 11 Jahre):

Die empfohlene intravenöse Dosierung (langsame intravenöse Infusion) bei Kindern mit normaler Nierenfunktion beträgt 15-20 mg/kg Körpergewicht/Tag, die als Einmaldosis pro Tag von 15-20 mg/kg Körpergewicht oder als Dosierung von 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden verabreicht werden kann. Bei Patienten mit Endokarditis oder fieberhafter Neutropenie sollte die zweimal tägliche Gabe erfolgen, da nicht genügend Daten vorliegen, die eine einmalige tägliche Gabe unterstützen.

Neugeborene (0 bis 27 Tage):

Die Initialdosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Frühgeborene:

Die empfohlene Dosis bei Frühgeborenen beträgt 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Infusionsvolumen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion:

Amikacin 5 mg/ml													
Körpergewicht													
	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
Amikacin in mg/kg KG													
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

Die Dosiergenauigkeit wird verbessert, wenn Amikacin 5 mg/ml Infusionslösung mit einer Infusionspumpe verabreicht wird.

Maximale tägliche Dosis

Die tägliche Dosis von Amikacin basiert auf dem Körpergewicht, daher sollte die Höchstdosis auch auf dem Körpergewicht basieren, sofern nichts anderes begründet ist.

Bei lebensbedrohlichen Infektionen und/oder Infektionen verursacht durch *Pseudomonas*, *Acinetobacter* oder *Enterobacterales* kann die Dosis auf 1,5 g pro Tag erhöht werden, sollte aber nicht länger als 10 Tage und nur unter ständiger Überwachung verabreicht werden. Eine maximale Gesamtdosis von 15 g für Erwachsene sollte nicht überschritten werden; andere zuvor gegebene Aminoglykosid-Behandlungen müssen in diese Berechnung einbezogen werden.

Aufgrund der Notwendigkeit einer täglichen Dosisanpassung wird für Patienten mit fieberhafter Neutropenie und Nierenversagen die Anwendung von Amikacin nicht empfohlen.

Dauer der Anwendung

Die Gesamtbehandlungsdauer sollte je nach Infektionsschwere auf 7 bis 10 Tage begrenzt sein. Bei schweren und komplizierten Infektionen mit einer Behandlungsdauer mit Amikacin von länger als 10 Tagen, sollte die Eignung einer Behandlung mit Amikacin neu überdacht werden. Eine eventuelle Fortsetzung der Behandlung erfordert die Überwachung des Serumspiegels von Amikacin sowie der Nierenfunktion, Hör- und Gleichgewichtsfunktionen.

Patienten mit Infektionen durch empfindliche Mikroorganismen sollten bei der empfohlenen Dosierung innerhalb von 24 bis 48 Stunden auf die Therapie ansprechen. Wenn innerhalb von 3 bis 5 Tagen kein klinisches Ansprechen festgestellt wird, sollte eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden.

Hinweise zur Überwachung

Eine Überprüfung der Nierenfunktion sollte zu Beginn der Therapie und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.

Die Überwachung der Amikacin-Plasmakonzentrationen wird für alle Patienten dringend empfohlen, insbesondere für ältere Menschen, Neugeborene, übergewichtige Patienten und solche mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Mukoviszidose.

Die Serumkonzentrationen von Amikacin sollten am zweiten oder dritten Tag nach Beginn der Behandlung und dann zweimal wöchentlich, sowie bei Dosisänderungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Blutentnahme erfolgt am Ende eines Dosierungsintervalls (Talniveau) und 30 - 90 Minuten nach Beendigung der Infusion (Spitzenniveau). Bei mehreren Tagesdosen sollte der Gehalt 30 – 35 Mikrogramm/ml nicht überschreiten. Das Talniveau sollte weniger als 10 Mikrogramm/ml betragen. Für einmal täglich verabreichte Dosierungen sollten die lokalen Richtlinien zur Überwachung der Serumkonzentration beachtet werden.

Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten, die Amikacin erhalten, überwacht werden und ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zwingend erforderlich.

Hinweis: Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die einmalige, tägliche Gabe von Amikacin nicht empfohlen.

Bei eingeschränkter Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 70 ml/Minute wird eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosisintervalls empfohlen, da mit einer Kumulation von Amikacin im Organismus gerechnet werden muss. Die Initialdosis von Amikacin bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt 7,5 mg/kg Körpergewicht. Das Dosierungsintervall für einzelne Patienten wird als das 9-fache des Serumkreatinin-Spiegels berechnet. Beträgt beispielsweise die Kreatininkonzentration 2 mg/100 ml, so muss die empfohlene Einzeldosis (7,5 mg/kg Körpergewicht) alle $2 \times 9 = 18$ Stunden verabreicht werden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bekannter Kreatinin-Clearance berechnet man die Erhaltungsdosis, die alle 12 Stunden zu geben ist, nach der Formel:
$$(\text{Patienten-Kreatinin-Clearance in ml/Minute} \div \text{normale Kreatinin-Clearance in ml/Minute}) \times \text{Amikacin } 7,5 \text{ mg/kg Körpergewicht.}$$

Die in der folgenden Tabelle angegebenen Werte können als Anhaltspunkte dienen.

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

Patienten unter Hämö- bzw. Peritonealdialyse erhalten nach Beendigung des Dialysevorganges die Hälfte der normalen Dosis.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann die Nierenfunktion beeinträchtigt sein. Da Amikacin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Nierenfunktion nach Möglichkeit untersucht und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Adipöse Patienten

Amikacin diffundiert schlecht in das Fettgewebe. Die geeignete Dosis kann unter Verwendung des geschätzten idealen Körpergewichts des Patienten zuzüglich 40 % des Übergewichtes für die Bestimmung von mg/kg berechnet werden. Die Dosisanpassung sollte in Abhängigkeit eines Plasmasmonitoring vorgenommen werden. Die maximale Dosis von 1,5 g pro Tag darf nicht überschritten werden. Die Behandlungsdauer sollte auf 7 bis 10 Tage begrenzt werden.

Patienten mit Aszites

Es müssen höhere Dosen verabreicht werden, um angesichts der relativ größeren Verteilung im extrazellulären Flüssigkeitskompartiment ausreichende Serumkonzentrationen zu erhalten.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Amikacin Kabi sollte nur durch intravenöse Infusion verabreicht werden.

Die bevorzugte Zeitspanne beträgt 30 Minuten, kann aber auch bis zu 60 Minuten betragen.

Besondere Empfehlung für die intravenöse Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen ist die benötigte Menge an Verdünnungsmitteln abhängig von der Menge an Amikacin, die vom Patienten vertragen wird. Die Lösung sollte normalerweise über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten infundiert werden. Säuglinge sollten eine 1 bis 2-stündige Infusion erhalten.

Falls bei Kindern und Jugendlichen eine Verdünnung von Amikacin ratsam ist, wird die Infusionslösung durch Zugabe der gewünschten Menge (1+1 Verdünnung) eines der in Abschnitt 6.6 genannten Verdünnungsmittel hergestellt, um eine 0,25 %ige Lösung (2,5 mg/ml) von Amikacin zu erhalten.

Infusionsvolumen der verdünnten Amikacin 2,5 mg/ml Lösung:

Verdünnung auf Amikacin 2,5 mg/ml													
Körpergewicht													
	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
Amikacin in mg/kg KG													
7,5	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
10	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
15	15,00 ml	30,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	120,00 ml	180,00 ml	240,00 ml	300,00 ml	360,00 ml	420,00 ml	480,00 ml	540,00 ml	600,00 ml
20	20,00 ml	40,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	160,00 ml	240,00 ml	320,00 ml	400,00 ml	480,00 ml	560,00 ml	640,00 ml	720,00 ml	800,00 ml

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Überempfindlichkeit gegen andere Aminoglykoside.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, bei Patienten mit Gehör- oder Vestibularisschäden, bei Patienten mit neuromuskulären Störungen und wenn eine vorausgegangene Behandlung mit einem anderen Aminoglykosid unmittelbar vor der Anwendung von Amikacin erfolgte.

Neuro-/Ototoxizität

Bei Patienten, die mit Aminoglykosiden behandelt werden, kann eine Neurotoxizität auftreten, die sich als vestibuläre und/oder bilaterale auditive Ototoxizität manifestiert. Das Risiko einer durch Aminoglykoside induzierten Ototoxizität ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei jenen größer, deren Behandlung über 5 bis 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 und Gleichgewichtsstörungen kommen, die Hinweise auf eine Schädigung des Vestibularapparates sein können. Andere Manifestationen der Neurotoxizität können Taubheitsgefühl, Hautkribbeln, Muskelzucken und Krämpfe sein.

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 Hirnnerv warnen und nach Absetzen des Arzneimittels können

eine totale oder partielle irreversible bilaterale Taubheit oder stark behindernder Schwindel auftreten. Die durch Aminoglykoside induzierte Ototoxizität ist im Allgemeinen irreversibel. Die Anwendung von Amikacin bei Patienten mit einer Allergie gegen Aminoglykoside in der Vorgeschichte oder bei Patienten mit subklinischen Nierenschäden oder Nervenschäden am achten Hirnnerv, die durch vorherige Gabe von nephrotoxischen und/oder ototoxischen Wirkstoffen hervorgerufen wurden, sollte mit Vorsicht erwogen werden, da die Toxizität möglicherweise additiv sein kann.

Bei diesen Patienten sollte Amikacin nur angewendet werden, wenn nach Ansicht des Arztes die therapeutischen Vorteile die potenziellen Risiken überwiegen.

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.

Renale Toxizität

Aminoglykoside sind potenziell nephrotoxisch. Die renale Toxizität ist unabhängig von der maximalen Plasmakonzentration ($C_{\max}$).

Die toxischen Wirkungen von Aminoglykosiden, einschließlich Amikacin, treten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen häufiger auf, wenn über die empfohlenen Dosen hinausgehende Dosen verabreicht werden und die empfohlene Behandlungsdauer überschritten wird.

Die Sicherheit der Behandlung über einen Zeitraum von mehr als 14 Tagen wurde nicht nachgewiesen. Andere Faktoren, die das Risiko einer Aminoglykosidtoxizität erhöhen, sind fortgeschrittenes Alter und Dehydrierung. Wenn Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung vorliegen, sollte die tägliche Dosis reduziert und/oder das Intervall zwischen den Dosen verlängert werden, wie z. B. bei: Cylindrurie, das Vorhandensein von Leukozyten oder roten Blutkörperchen, Albuminurie, Verminderung der Kreatinin-Clearance, verminderte spezifische Dichte des Urins, Azotämie, Erhöhung von Serumkreatinin und Oligurie. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Azotämie zunimmt oder wenn das Urinvolumen allmählich abnimmt.

Ältere Patienten können eine verminderte Nierenfunktion haben, die mit routinemäßigen Screening-Untersuchungen wie Bestimmung von BUN (blood urea nitrogen) oder Serumkreatinin nicht nachweisbar sein können. Eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance kann hilfreicher sein. Die Überwachung der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten während einer Behandlung mit Aminoglykosiden besonders wichtig.

Während der Behandlung muss bei dem Patienten eine ausreichende Hydratation gewährleistet sein und die Nierenfunktion sollte zu Beginn der Behandlung überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Die Nierenfunktion sollte auch während der Behandlung eng überwacht werden.

Es wird empfohlen, wiederholte audiometrische Untersuchungen durchzuführen, insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko. Es wird empfohlen, die Amikacin-Serumkonzentrationen nach Möglichkeit zweimal wöchentlich zu überwachen, um hohe, potenziell toxische Konzentrationen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Nachweis von Ototoxizität (Schwindelgefühl, Vertigo, Tinnitus, Ohrgeräusche und Hörverlust) oder Nephrotoxizität muss das Arzneimittel abgesetzt oder die Dosis angepasst werden.

Die Inaktivierung des Aminoglykosids ist nur bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung klinisch relevant. Die Inaktivierung kann sich in Proben von Körperflüssigkeiten fortsetzen, die für den Aminoglykosid-Assay entnommen wurden, und daher zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

Diese Proben sollten deshalb ordnungsgemäß gehandhabt werden (umgehend untersucht, eingefroren oder mit Betalaktamase behandelt werden).

Neuromuskuläre Toxizität

Es wurde über neuromuskuläre Blockade und Atemlähmung nach parenteraler Injektion, topischer Instillation (wie bei orthopädischer und abdominaler Spülung oder Lokalbehandlung eines Empyems) und nach Einnahme von Aminoglykosiden berichtet. Die Möglichkeit einer Atemlähmung muss bei jeder Art der Anwendung von Aminoglykosiden in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die Anästhetika oder neuromuskuläre Blocker erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Wenn es zu einer neuromuskulären Blockade kommt, können Calciumsalze der Atemlähmung entgegenwirken, aber eine künstliche Beatmung kann erforderlich sein. Eine neuromuskuläre Blockade und muskuläre Lähmung wurde bei Labortieren nachgewiesen, denen eine hohe Dosis Amikacin verabreicht wurde.

Bei Gabe von Aminoglykosiden an Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie z. B. *Myasthenia gravis* oder Parkinsonismus ist besondere Vorsicht geboten, da Aminoglykoside ähnlich wie Curare auf die neuromuskuläre Verbindung wirken und es zu einer Verstärkung der Muskelschwäche kommen kann.

Andere

Lokal im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs (mit Ausnahme der Harnblase) eingesetzte Aminoglykoside werden schnell und nahezu vollständig aufgenommen. Im Zusammenhang mit der Spülung des Operationsfeldes mit Aminoglykosidpräparaten (unabhängig vom Umfang) wurden über die Entwicklung von irreversibler Taubheit, Nierenversagen und Tod durch neuromuskuläre Blockaden berichtet.

Kinder und Jugendliche

Aminoglykoside sollten bei Früh- und Neugeborenen wegen deren noch unreifen Nierenfunktion und der daraus resultierenden Verlängerung der Serumhalbwertszeit dieser Wirkstoffe nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält 177 mg Natrium pro 50 ml, 354 mg Natrium pro 100 ml und 708 mg Natrium pro 200 ml, entsprechend 8,85 %, 17,7 % und 35,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch die Kombination mit Betalaktam-Antibiotika entsteht eine synergistische antibakterielle Wirkung.

Die gleichzeitige oder anschließende Gabe und die systemische oder topische Gabe anderer ototoxischer oder nephrotoxischer Stoffe sollte angesichts der Möglichkeit additiver Wirkungen vermieden werden.

Die toxische Wirkung von Amikacin kann durch die folgenden neuro-, oto- und/oder nephrotoxischen Wirkstoffe verstärkt werden:

- andere Aminoglykoside
- andere antiinfektiöse Chemotherapeutika, wie z. B. Bacitracin, Amphotericin B, Cephalosporine, Vancomycin, Kanamycin, Paromomycin, Polymyxin B, Colistin
- bei Gabe von Aminoglykosiden mit platinhaltigen Zytostatika besteht ein erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität und möglicherweise Ototoxizität: Carboplatin (in hohen Dosen), Cisplatin, Oxaliplatin (insbesondere bei bestehender Niereninsuffizienz)
- Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus

- schnell wirkende Diuretika, wie z. B. Furosemid oder Ethacrynsäure (funktionelle Niereninsuffizienz durch Dehydrierung, potenzielle ototoxische Wirkung an sich). Irreversible Taubheit kann die Folge sein.

Wenn Amikacin mit einem potenziell nephro- oder ototoxischen Mittel kombiniert wird, müssen Hörvermögen und Nierenfunktion sehr engmaschig überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem schnell wirkenden Diuretikum sollte der Hydrationszustand des Patienten überwacht werden.

Amikacin/Methoxyfluran-Anästhesie

Aminoglykoside können die nierenschädigende Wirkung von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind schwerste Neuropathien möglich.

Amikacin/Muskelrelaxantien und andere Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Amikacin und einem muskelrelaxierenden Wirkstoff (z. B. d-Tubocurarin), Curarisierungsmitteln, Botulinumtoxin, Polymyxin-Antibiotika, Procainamid, großen Mengen Citratblut oder Inhalationsanästhesie (z. B. Halothan) muss damit gerechnet werden, dass die durch diese Wirkstoffe verursachte neuromuskuläre Blockade verstärkt wird. Im Falle einer Operation sollte der Anästhesist darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel angewendet wird. Durch die Injektion von Calciumsalzen kann die Aminoglykosid-bedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden (siehe Abschnitt 4.9).

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

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

Gleichzeitig verabreichtes Thiamin (Vitamin B1) kann durch die reaktive Natriumbisulfat-Komponente der Amikacinsulfat-Formulierung zersetzt werden.

Indometacin kann bei Neugeborenen die Plasmakonzentration von Amikacin erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Verwendung von Aminoglykosiden während der Schwangerschaft sind nur eingeschränkt Daten verfügbar. Aminoglykoside können den Fötus schädigen. Aminoglykoside passieren die Plazentaschranke und es liegen Berichte über totale, irreversible beidseitig angeborene Taubheit bei Kindern vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Streptomycin behandelt wurden. Obwohl es keine Berichte über negative Auswirkungen auf den Fötus oder das Neugeborene gibt, deren Mütter mit anderen Aminoglykosiden behandelt wurden, muss von einer potentiell schädlichen Wirkung ausgegangen werden. Wenn Amikacin während einer Schwangerschaft angewendet 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 darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Amikacin ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Falls eine Behandlung als erforderlich betrachtet wird, sollte sie nur unter medizinischer Überwachung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Amikacin sollte bei schwangeren Frauen und Neugeborenen nur bei absoluter Notwendigkeit und unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

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

Fertilität

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen und Ratten wurden keine Effekte auf die Fertilität oder eine fetale Toxizität gesehen.

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 gegeben 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

Amikacin zeigt unter bestimmten Bedingungen ototoxische und/oder nephrotoxische Wirkungen. Niereninsuffizienz wird bei Patienten, die mit Amikacin behandelt werden, selten beobachtet und ist in der Regel nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Wichtige Hinweise für die Behandlung:

Nierenfunktionsstörungen, neurologisch bedingte Hörschäden sowie Unverträglichkeitsreaktionen können durch Vorsichtsmaßnahmen weitgehend vermieden werden. Die Nierenfunktion sowie die Hör- und Gleichgewichtsfunktion sollten vor, während und nach der Therapie kontrolliert werden. Eine ausreichende Hydratation und Harnproduktion sollten gewährleistet sein; ggf. sind Serumkonzentrationsbestimmungen bei besonders gefährdeten Patienten und entsprechende Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.2) vorzunehmen.

Nebenwirkungen, die auch nur im Geringsten mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht werden, werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die folgenden Begriffe werden verwendet, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu klassifizieren:

– 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)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Selten:	Anämie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen ³
Sehr selten:	Anaphylaktischer Schock (Einzelfälle)
Nicht bekannt:	Wechselwirkung zwischen Aminoglykosiden
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Selten:	Hypomagnesiämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Gelegentlich:	Schwindelgefühl ¹ , Vertigo ¹
Selten:	Kopfschmerz, Migräne, Parästhesie, Tremor
<i>Augenerkrankungen:</i>	
Gelegentlich:	Nystagmus ¹
Selten:	Erblindung ⁵ , Netzhautinfarkt ⁵
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>	
Gelegentlich:	Tinnitus ¹ , Druck im Ohr ¹ , Gehörschäden ¹
Sehr selten:	Taubheit ¹
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	
Selten:	Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Selten:	Atemfunktionsdepressionen ⁴
Sehr selten:	Atemlähmungen ⁴
Nicht bekannt:	Apnoe, Bronchospasmen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Gelegentlich:	Übelkeit ¹
Selten:	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Selten:	Hautausschlag, Exanthem, Pruritus, Urtikaria (Überempfindlichkeitsreaktionen) ³
<i>Sklettelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Selten:	Arthralgie
Sehr selten:	Neuromuskuläre Blockade
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	
Gelegentlich:	Schädigung der Nierentubuli ² , Niereninsuffizienz ²
Sehr selten:	toxische Nephropathie, akutes Nierenversagen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Selten:	Arzneimittelbedingtes Fieber ³
<i>Laboruntersuchungen:</i>	
Selten:	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Werte, erhöhte Alanin-Aminotransferase Werte, Erhöhung der alkalische Phosphatase Werte (leicht und vorübergehend)

Weitere Informationen zu bestimmten Nebenwirkungen

- (1) Diese Nebenwirkungen zeigten sich insbesondere bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung, bei einer Behandlung von länger als 10 Tagen oder wenn die Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht ausreichend reduziert wurde. Erste Symptome von Gleichgewichtsstörungen sind Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Klinische Untersuchungen zeigen oft einen Nystagmus. Vestibuläre Störungen sind in fast allen Fällen reversibel. Ein Verlust der Hochtonwahrnehmung (≥ 4.000 Hertz) ist oft ein erstes Symptom einer Cochlea-Dysfunktion, der dem Hörverlust vorausgeht und nur bei einer Audiometrie erkannt wird.
- (2) Eine weitere gelegentliche Nebenwirkung ist die Schädigung der Nierentubuli, die mit einer Niereninsuffizienz einhergeht. Der Mechanismus der Nierenschädigung schließt die Akkumulation in den Lysosomen, die Hemmung der Phospholipase und die Nekrose von tubulären Zellen nach wiederholter Gabe von Amikacin ein. Einmal tägliche Dosierung kann das Risiko einer Nephrotoxizität reduzieren. Nierenschäden sind in unterschiedlichem Maße reversibel, erhöhen aber das Risiko einer Kumulation, was ototoxische Effekte verursachen oder verstärken kann. Eine Erhöhung der Serumkreatinin-Konzentration, das Vorhandensein von Albumin, roten und weißen Blutkörperchen oder Zylindern im Urin, Urämie und Oligurie sind möglich.
- (3) Seltene Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Exanthem, Juckreiz, Nesselsucht und Arzneimittelfieber.
- (4) Wenn die intravenöse Infusion des Arzneimittels zu schnell erfolgt, können in seltenen Fällen die Atmungsfunktionen stark beeinträchtigt sein. In Einzelfällen kann dies zu einer Atemlähmung führen; das Risiko besteht auch, wenn Amikacin zusammen mit Anästhetika und Muskelrelaxantien verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).
- (5) Amikacin wurde nicht für die intravitreale Anwendung formuliert. Nach intravitrealer Anwendung (Injektion ins Auge) mit Amikacin wurde über Erblindung und Netzhautinfarkt berichtet.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 eine Zwangsdiurese kann durchgeführt werden um die Elimination von Amikacin aus dem Blut zu beschleunigen. Eine Peritonealdialyse oder Hämodialyse können hilfreich sein, im Blut akkumuliertes Amikacin zu entfernen. Die Hämodialyse ist effektiver als die Peritonealdialyse, um Amikacin aus dem Blut zu entfernen. Bei Neugeborenen kann eine Austauschtransfusion in Betracht gezogen werden, allerdings sollte vor der Einleitung einer solchen Maßnahme der Rat eines Fachmannes eingeholt werden. Calciumsalze sind indiziert, um die curareartige Wirkung zu neutralisieren. Bei einer Atemlähmung kann eine mechanische Beatmung erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Aminoglykosid-Antibiotika; Andere Aminoglykoside
ATC-Code: J01GB06

Amikacin ist ein von Kanamycin abgeleitetes semisynthetisches 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 Hemmung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation in empfindlichen Mikroorganismen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Der wichtigste pharmakokinetische/pharmakodynamische Parameter zur Vorhersage der bakteriziden Wirkung von Amikacin ist das Verhältnis aus maximaler Serumkonzentration ($C_{\max}$) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des jeweiligen 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. Amikacin verfügt über eine weitgehende Stabilität gegenüber Aminoglykosid-inaktivierenden Enzymen.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*. Aktuelle Daten lassen darauf schließen, dass ähnliche Resistenzmechanismen bei *Acinetobacter spp.* auftreten.
- Veränderung der Zielstruktur: Gelegentlich werden Modifikationen innerhalb der Ribosomen als Ursache einer Resistenz beobachtet.

Das Auftreten von Resistenzen während der Therapie ist ungewöhnlich. Es besteht eine partielle Kreuzresistenz von Amikacin mit anderen Aminoglykosid-Antibiotika.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (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 der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Bei Bedarf sollte eine Therapieberatung durch einen Experten erfolgen, wenn die örtliche Prävalenz von Resistenzen derart ist, dass der Nutzen des Wirkstoffs bei zumindest einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> °
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</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> °
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen) °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung 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</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

¹ Bei Isolaten von besonderen Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit zystischer Fibrose, beträgt die Resistenzrate $\geq 10\%$.

Weitere Informationen:

Aminoglykoside sind geeignete Kombinationspartner mit anderen Antibiotika zur Behandlung von Gram-positive Kokken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Einnahme wird Amikacin praktisch nicht resorbiert; es kann nur parenteral verabreicht werden. Maximale Serumkonzentrationen werden 1-2 Stunden nach Infusion erreicht. Die Serumhalbwertszeit beträgt 2,2 bis 2,4 Stunden. Bei Patienten mit Nierenversagen, Frühgeborenen und Neugeborenen 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 intravenösen Infusion von 15 mg/kg die Serumkonzentrationen 77 µg/ml am Ende der Infusion, 1 Stunde nach Ende der Infusion 47 µg/ml und 12 Stunden nach Ende der Infusion 1 µg/ml.

Bei älteren Patienten mit einer mittleren Kreatinin-Clearance von 64 ml/min führt die Gabe einer Dosis von 15 mg/kg durch eine 30-minütigen intravenösen Infusion zu einer Serumkonzentration von 55 µg/ml am Ende der Infusion, sowie 5,4 µg/ml 12 Stunden nach Beendigung der Infusion und 1,3 µg/ml 24 Stunden nach Beendigung der Infusion.

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

Verteilung

Das scheinbare 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. Durch gesunde Meningen diffundieren ca. 10 % bis 20 % der Serumkonzentration, dieser Wert steigt bei entzündeten Meningen auf bis zu 50 %.

Amikacin 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. Amikacin kann über die Hämodialyse und mit geringerer Rate über die Peritonealdialyse eliminiert werden. Je nach Dialyseverfahren werden 50 % (Bereich 29 % - 81 %) oder 40 % - 80 % der verabreichten Dosis innerhalb von 4 bzw. 8 Stunden entfernt.

Kinder und Jugendliche

Studiendaten zur mehrfach täglichen Dosierung zeigen, dass die Spinalflüssigkeits-Spiegel bei normalen Säuglingen bei etwa 10 bis 20 % der Serumkonzentrationen liegen und bei Meningitis bis zu 50 % erreichen können.

Intravenöse Anwendung

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. Eine wiederholte Dosierung alle 12 Stunden in allen erwähnten Gruppen zeigte nach 5 Tagen keine Kumulation.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe waren die Haupteffekte Nephrotoxizität und Ototoxizität.

Es wurden keine Studien zum mutagenen oder krebserregenden Potenzial von Amikacin durchgeführt.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an trächtigen Ratten verursachte Amikacin dosisabhängig Nephrotoxizität und Reproduktionstoxizität bei den Föten. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei den Föten. Es besteht ein potenzielles Risiko für Innenohr- und Nierenschäden am Fötus, wie es bei der Klasse der Aminoglykosid-Antibiotika beobachtet wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Salzsäure 37 % (zur pH-Wert-Einstellung)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Amikacin Kabi ist eine gebrauchsfertige Infusionslösung und darf nicht mit anderen Arzneimitteln (mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6. genannten) gemischt werden, sondern muss separat gemäß der empfohlenen Dosierung und vorgeschriebenen Art der Anwendung verabreicht werden.

Aminoglykoside dürfen in keinem Fall mit Infusionslösungen, die Betalaktam-Antibiotika enthalten (z. B. Penicilline, Cephalosporine) gemischt werden, da dies zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung der Kombinationspartner führen kann.

Chemische Inkompatibilitäten sind bekannt für Amphotericin, Chlorothiazide, Erythromycin, Heparin, Nitrofurantoin, Novobiocin, Phenytoin, Sulfadiazin, Thiopenton, 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 Proben betreffen, die zur Bestimmung der Antibiotika-Serumspiegel abgenommen werden, und zu einer erheblichen Unterschätzung und in Folge zu Dosierungsfehlern und damit verbundenen Toxizitätsrisiken führen. Die Proben müssen schnell verarbeitet werden und auf Eis gelegt oder mit Betalaktamase versetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses und Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei einer Lagerung unter 25 °C und 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn die Methode des Öffnens/Verdünnens wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Infusionslösung ist erhältlich in Low-density-Polyethylen-Flaschen, die mit einem Aufsatz verschlossen sind, der eine Gummischeibe enthält, um den Einstich durch eine Nadel zu ermöglichen.

Packungsgrößen: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml und 10 x 200 ml Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Nur klare, farblose, partikelfreie Lösung dürfen verwendet werden.

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.

Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

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

Amikacin Kabi ist kompatibel mit folgenden Infusionslösungen:

- Ringerlösung
- Ringer-Lactat-Lösung
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung
- Glucose 100 mg/ml (10 %) Injektionslösung

Hinweise zur Verdünnung

Um eine Amikacin-Konzentration von 2,5 mg/ml zu erhalten, muss eine entsprechende Menge (in ml) von Amikacin Kabi 5 mg/ml Infusionslösung für die gewünschte Dosis mit der gleichen Menge einer der oben genannten Lösungen verdünnt werden.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Str. 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Deutschland

Postanschrift:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg v.d.H.

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202301.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Dezember 2020

Datum der Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig