

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml Infusionslösung  
 Amikacin B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung  
 Amikacin B. Braun 10 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).

10 mg/ml i. v. Infusionslösung:  
 1 ml Infusionslösung enthält 10 mg Amikacin als Amikacinsulfat.  
 1 Flasche mit 100 ml enthält 1.000 mg Amikacin (als Amikacinsulfat).

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

Die 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-empfindlichen Erregern (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 2,5 mg/ml, 5 mg/ml und 10 mg/ml Infusionslösung 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 2,5 mg/ml, 5 mg/ml und 10 mg/ml Infusionslösung 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, Art und Dauer der Anwendung**

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, Amikacin B. Braun 5 mg/ml und Amikacin B. Braun 10 mg/ml Infusionslösungen dürfen nur durch intravenöse Infusion verabreicht werden. Die bevorzugte Infusionsdauer beträgt 30 min, kann aber auf bis zu 60 min verlängert werden.

**Patienten mit normaler Nierenfunktion**

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

Die empfohlene intravenöse Dosis für Erwachsene und Jugendliche mit normaler

Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 50$  ml/min) beträgt 15 mg/kg Körpergewicht 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 Verabreichung einmal pro Tag begründen.

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder:

Die empfohlene intravenöse Dosis (langsame intravenöse Infusion) bei Kindern mit normaler Nierenfunktion beträgt 15–20 mg/kg/Tag, die als Gabe von 15–20 mg/kg einmal täglich oder von 7,5 mg/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 Verabreichung einmal pro Tag begründen.

Neugeborene:

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

Frühgeborene:

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

Infusionsvolumina bei Patienten mit normaler Nierenfunktion:

Siehe Tabelle

Die Genauigkeit der Dosierung von Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml und 10 mg/ml Infusionslösung wird durch die Verwendung einer Infusionspumpe verbessert.

Dies ist eine Fertigformulierung, die vor der Verabreichung nicht verdünnt werden sollte und nur zum Einmalgebrauch vorgesehen ist.

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	80 kg	90 kg	100 kg	
Amikacin in mg														
7,5	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	ml
15	15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	480,00	540,00	600,00	
20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	640,00	720,00	800,00	
	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	80 kg	90 kg	100 kg	
Amikacin in mg														
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00	ml
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	
	Körpergewicht													
Amikacin 10 mg/ml (100 ml = 1.000 mg)														
	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														
7,5	1,88	3,75	7,50	9,38	15,00	22,50	30,00	37,50	45,00	52,50	60,00	67,50	75,00	ml
15	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00	
20	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00	

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

#### Spezielle Hinweise für die intravenöse Verabreichung

Bei pädiatrischen Patienten hängt die Menge des verwendeten Verdünnungsmittels von der Menge an Amikacin ab, die von dem jeweiligen Patienten toleriert wird. Die Lösung sollte üblicherweise über eine Zeitspanne von 30–60 min infundiert werden. Säuglingen sollte die Infusion über 1 bis 2 Stunden verabreicht werden.

#### Maximale Tagesdosis:

Bei lebensbedrohlichen Infektionen kann die Dosis auf 1,5 g pro Tag angehoben werden, sollte dann aber nicht länger als über einen Zeitraum von 10 Tagen und nur unter ständiger Überwachung verabreicht werden. Bei Erwachsenen sollte eine Gesamtdosis von 15 g Amikacin nicht überschritten werden. Andere vorher verabreichte Aminoglykoside sind dabei anzurechnen.

Aufgrund der erforderlichen Dosisanpassungen ist die Verabreichung von Amikacin als Einmaltagesdosis 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.

#### 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 die Überwachung der Amikacin-Serumkonzentration, der Nierenfunktion, des Gehörs und des Gleichgewichtssinns erforderlich macht.

Unter der empfohlenen Dosierung sollten Patienten mit durch empfindliche Keime verursachte Infektionen innerhalb von 24 bis 48 Stunden auf die Therapie ansprechen. Wenn innerhalb von 3–5 Tagen keine klinische Reaktion erkennbar ist, sollte eine Alternativtherapie in Erwägung gezogen werden.

#### Überwachung der Arzneimittelkonzentration

Es werden Blutproben am Ende des Dosierungsintervalls (Talkonzentration) und direkt nach Abschluss der Infusion (Spitzenkonzentration) abgenommen. Die Amikacin-Serumkonzentrationen sollten am zweiten oder dritten Tag nach Einleitung der Behandlung und danach 2 Mal pro Woche überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Blutspiegel sollten 30 und 90 min nach der Infusion 30–35 µg/ml nicht überschreiten. Der Talspiegel sollte unter 10 µg/ml liegen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Überwachung der Plasmakonzentrationen dringend empfohlen.

#### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

**Hinweis:** Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min)

wird die einmal tägliche Verabreichung von Amikacin nicht empfohlen.

Aufgrund der Kumulationsneigung von Amikacin wird bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 70 ml/min empfohlen, entweder die Dosis zu reduzieren oder das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die Behandlung mit einer Initialdosis von 7,5 mg Amikacin/kg Körpergewicht eingeleitet. Das Dosierungsintervall für einzelne Patienten wird 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.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bekannter Kreatinin-Clearance berechnet man die Erhaltungsdosis, die alle 12 Stunden verabreicht wird, nach der Formel:

$(\text{Kreatinin-Clearance des Patienten in ml/min} \div \text{normale Kreatinin-Clearance in ml/min}) \times \text{Amikacin 7,5 mg/kg Körpergewicht}$

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]
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, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, erhalten am Ende der Dialysebehandlung eine Dosis, die der Hälfte der üblichen Stärke entspricht.

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

Amikacin wird renal ausgeschieden. Die Nierenfunktion sollte so oft wie möglich untersucht und die Dosierung falls erforderlich angepasst werden.

#### Übergewichtige Patienten

Amikacin diffundiert nur schlecht ins Fettgewebe. Zur Dosisberechnung in mg/kg wird deshalb zum geschätzten Idealgewicht des Patienten 40 % seines Übergewichtes addiert. Die Dosis sollte dann anhand der gemessenen Plasmawerte angepasst werden. Die Höchstdosis von 1,5 g pro Tag darf nicht überschritten werden. Die Behandlungsdauer sollte auf 7 bis 10 Tage begrenzt werden.

#### Patienten mit Ascites

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Amikacin, andere Aminoglykoside oder einen der sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei Verabreichung an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Vorschädigung am Vestibular- oder Hörapparat, an Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen sowie nach einer der Behandlung mit Amikacin unmittelbar vorausgegangenen Behandlung mit einem anderen Aminoglykosid.

Die toxischen Wirkungen der Aminoglykoside, einschließlich Amikacin, treten häufiger auf bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, falls höhere Dosen als die empfohlenen verabreicht werden und wenn die empfohlene Behandlungsdauer überschritten 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. 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, Erhöhung des Serum-Kreatinins und Oligurie. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Azotämie zunimmt oder die Urinausscheidung allmählich abnimmt. 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.

Während der Behandlung muss der Patient gut hydriert sein, zu Beginn der Behandlung sollte insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung die Nierenfunktion untersucht werden. Auch während der Behandlung sollte die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden, besonders bei älteren Patienten. Es wird empfohlen, wiederholte audiometrische Untersuchungen durchzuführen, besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Falls möglich, sollte die Amikacin-Konzentration im Serum *zweimal wöchentlich* bestimmt werden, um potenziell toxische Serum-Konzentrationen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Aminoglykoside dürfen bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie Morbus Parkinson nur mit Vorsicht angewendet werden, da es aufgrund der curareähnlichen Wirkung auf die neuromuskuläre Verbindung zu einer Verstärkung der Muskelschwäche kommen kann.

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.

#### Anwendung in der Pädiatrie

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.

Dieses Arzneimittel enthält 15 mmol (oder 354 mg) Natrium pro 100 ml. Dies sollte bei Patienten mit einer natriumbegrenzten Diät berücksichtigt werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination mit Betalaktam-Antibiotika hat eine synergistische antibakterielle Wirkung.

Eine gleichzeitige und/oder aufeinanderfolgende Gabe (sowohl systemisch als auch topisch) von anderen nephro- oder ototoxischen Substanzen sollte aufgrund der additiven toxischen Wirkungen vermieden werden. Die toxische Wirkung von Amikacin kann durch folgende oto- und/oder nephrotoxische Wirkstoffe verstärkt werden:

- Andere Aminoglykoside
- Andere Antibiotika, z. B. Bacitracin, Amphoterizin B, Cephalosporine, Vancomycin, Kanamycin, Paromomycin, Polymyxin B, Colistin
- Zytostatika: Carboplatin (in hohen Dosierungen), Cisplatin, Oxaliplatin (besonders bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz)
- Immunsuppressiva: Cyclosporin, Tacrolimus
- Schnell wirkende Diuretika, z. B. Furosemid oder Ethacrynsäure (funktionale Niereninsuffizienz aufgrund von Dehydrierung, eigenes ototoxisches Potenzial). Es kann sich eine dauerhafte Taubheit entwickeln.

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

#### Amikacin/Methoxyfluran-Anästhesie

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

#### Amikacin/Muskelrelaxanzien und andere Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amikacin und Muskelrelaxanzien (d. h. D-Tubocurarin), curareartigen Arzneimitteln, Botulinumtoxin, Polymyxin-Antibiotika, Procainamid, große Mengen von Citrat-Blut oder Inhalationsanästhetika (z. B. Halothan) muss damit gerechnet werden, dass sich die durch diese Arzneimittel verursachte neuromuskuläre Blockade verstärkt. Bei einem anstehenden chirurgischen Eingriff ist der Anästhesist über die Anwendung des Arzneimittels zu informieren. Durch Injektion von Calcium-

chlorid kann die Aminoglykosid-bedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden (siehe Abschnitt 4.9).

Indomethacin 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 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 2,5 mg/ml, 5 mg/ml und 10 mg/ml Infusionslösung 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 oder seine Metabolite in die Muttermilch übertreten. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml und 10 mg/ml Infusionslösung verzichtet werden soll/die Behandlung mit Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml und 10 mg/ml Infusionslösung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Amikacin darf bei Schwangeren und Neugeborenen nur bei klarer Indikation und unter medizinischer Überwachung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### 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 Vorsicht bei der Teilnahme am

Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen geboten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Unter bestimmten Voraussetzungen zeigt Amikacin ototoxische und/oder nephrotoxische Wirkungen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Amikacin behandelt werden, nur selten beobachtet und bildet sich normalerweise nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurück.

##### Wichtiger Behandlungshinweis:

Durch Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen lassen sich Nierenschädigungen und Hörschäden aufgrund von neurologischen Wirkungen größtenteils verhindern. Vor, während und nach der Behandlung sind die Nierenfunktion, das Hörvermögen und der Gleichgewichtssinn zu kontrollieren. Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Urinproduktion sind aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko muss die Wirkstoffkonzentration im Serum überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Unerwünschte Nebenwirkungen, die auch nur im Geringsten mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht werden, werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird nach folgendem Schema definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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 gestoppt werden. Falls erforderlich, kann eine forcierte Diurese eingeleitet werden, um die Elimination von Amikacin aus dem Blut zu beschleunigen. Amikacin kann sowohl durch Peritoneal- als auch durch Hämodialyse aus dem Blut eliminiert werden. Hämodialyse ist zur Eliminierung von Amikacin aus dem Blut effektiver als Peritonealdialyse.

Bei Neugeborenen kann eine Austauschtransfusion in Betracht gezogen werden,

**Infektionen und parasitäre Erkrankungen:**

Selten: Superinfektion oder Kolonisierung (mit resistenten Mikroorganismen oder Sprosspilzen)

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Selten: Anämie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie

**Erkrankungen des Immunsystems:**

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen<sup>3</sup>

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock (Einzelfälle)

Nicht bekannt: Kreuzallergie zwischen Aminoglykosiden

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

Selten: Hypomagnesiämie

**Erkrankungen des Nervensystems:**

Gelegentlich: Schwindelgefühle<sup>1</sup>, Drehschwindel<sup>1</sup>

Selten: Kopfschmerz, Migräne, Parästhesie, Tremor

**Augenerkrankungen:**

Gelegentlich: Nystagmus<sup>1</sup>

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:**

Gelegentlich: Tinnitus<sup>1</sup>, Druck auf den Ohren<sup>1</sup>, Schwerhörigkeit<sup>1</sup>

Sehr selten: Taubheit<sup>1</sup> (Einzelfälle)

**Gefäßerkrankungen:**

Selten: Hypotonie

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:**

Selten: Atemdepression<sup>4</sup>

Sehr selten: Atemlähmung<sup>4</sup> (Einzelfälle)

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Gelegentlich: Übelkeit<sup>1</sup>

Selten: Erbrechen

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Selten: Hautausschlag, Exanthem, Juckreiz, Urtikaria (Überempfindlichkeitsreaktionen)<sup>3</sup>

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

Selten: Arthralgie

Sehr selten: Neuromuskuläre Blockade

**Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:**

Gelegentlich: Schädigung der Nierentubuli<sup>2</sup>, Einschränkung der Nierenfunktion<sup>2</sup>

Sehr selten: Toxische Nephropathie, akutes Nierenversagen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Selten: Arzneimittelfieber<sup>3</sup>

**Untersuchungen:**

Selten: Erhöhung der Aspartataminotransferase, Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der alkalischen Phosphatase (leicht und vorübergehend)

Weitere Informationen zu bestimmten Nebenwirkungen

- (1) Diese Wirkungen traten häufiger auf, wenn die empfohlene Dosierung überschritten wurde, die Behandlung länger als 10 Tage dauerte oder wenn die Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht entsprechend reduziert wurde. Vestibuläre Störungen zeigen sich in Initialsymptomen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Bei der klinischen Untersuchung wird oft ein Nystagmus festgestellt. Vestibuläre Störungen bilden sich fast immer zurück. Zu den ersten Symptomen einer cochleären Schädigung gehört oft eine nur audiometrisch nachweisbare Abnahme der Hörfähigkeit im hohen Frequenzbereich ( $\geq 4.000$  Hertz), die einem Hörverlust vorausgeht.
- (2) Als weitere Nebenwirkung kommt es gelegentlich zu Schäden an den Nierentubuli und damit verbunden zu einer Einschränkung der Nierenfunktion. Der Mechanismus der Nierenschädigung umfasst Akkumulation in den Lysosomen, Phospholipase-Hemmung und Nekrose der tubulären Zellen nach Verabreichung von Amikacin. Die einmal tägliche Verabreichung reduziert möglicherweise das nephrotoxische Risiko. Die Nierenschäden sind in unterschiedlichem Maße reversibel, erhöhen aber das Kumulationsrisiko, was zu einer Verstärkung der ototoxischen Wirkungen führen kann. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins, und die Ausscheidung von Albumin, Erythrozyten, Leukozyten oder Zylindern im Urin, Urämie und Oligurie können auftreten.
- (3) Seltene Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Exanthem, Juckreiz, Nesselsucht und Arzneimittelfieber.
- (4) In seltenen Fällen kann sich bei zu schneller intravenöser Infusion eine erhebliche Atemdepression entwickeln. In Einzelfällen kann daraus eine Atemlähmung resultieren. Dieses Risiko besteht ebenfalls, wenn Amikacin zusammen mit Anästhetika und Muskelrelaxanzien verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

allerdings sollte vor der Einleitung einer solchen Maßnahme der Rat eines Fachmannes eingeholt werden.

Calciumsalze können eingesetzt werden, um die curareartigen Wirkungen zu lindern. 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 der 2-Deoxystreptamin-Grundgerüsts mit einer Amino-hydroxybuttersäure.

#### 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.

#### PK/PD-Beziehung

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 Gramnegativen 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.

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



### Grenzwerte

Nach EUCAST besitzt Amikacin folgende Grenzwerte:

Organismus	EUCAST Grenzwerte (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> ; <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> und <i>Staphylococcus</i> Nicht spezies- spezifische Grenzwerte*	8	16
	8	16

\* Basieren hauptsächlich auf der Serum-pharmakokinetik.

### 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

#### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Staphylococcus aureus* (MSSA)

Coagulase-negative *Staphylokokken* (MSCNS)

#### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Aeromonas* spp.

*Campylobacter* spp.

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter cloacae*

*Haemophilus influenzae*<sup>§</sup>

*Francisella tularensis*

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Salmonella enterica*

*Serratia liquefaciens*

*Shigella* spp.

*Yersinia enterocolitica*

*Yersinia pseudotuberculosis*

#### Atypische Bakterien

*Mycobacterium* spp.

#### Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können

#### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>+</sup>

Coagulase-negative *Staphylokokken* (MSCNS)<sup>+</sup>

#### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Acinetobacter* spp.

<i>A. baumannii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococci</i>
<i>Streptococci</i>
– Gruppe A <i>pyogenes</i>
– Gruppe B,C,G
– <i>S. pneumoniae</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<sup>§</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>1</sup> Bei Isolaten von besonderen Patientengruppen wie z. B. Patienten mit zystischer Fibrose beträgt die Resistenzrate ≥ 10 %.

Abkürzungen:

MSSA = Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*

MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

MSCNS = Methicillin-sensibler und koagulase-negative *Staphylococci*

<sup>+</sup> In mindestens einer Region in der EU liegt die Resistenzrate bei über > 50 %.

### Weitere Anmerkungen:

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption:

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 mehreren Dosierungsstudien konnte bei Personen mit normaler Nierenfunktion bei Verabreichung einer Tagesdosis von 15 bis 20 mg/kg keine Akkumulation festgestellt werden.

### Verteilung:

Das apparente Verteilungsvolumen von Amikacin beträgt ca. 24 l (28 % des Körpergewichts). Die Plasmaproteinbindung beträgt 4 %–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 akkumuliert in der Nierenrinde und der Flüssigkeit des Innenohrs und wird aus diesen tiefen Kompartments 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.

### Ausscheidung:

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 lässt sich durch Hämodialyse und in geringerem Maße auch durch Peritonealdialyse eliminieren. Abhängig vom Dialyseverfahren werden 50 % (Bereich 29–81 %) bzw. 40–80 % der verabreichten Dosis innerhalb von 8 Stunden eliminiert.

### Pädiatrische Patienten

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 Akkumulation.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung traten hauptsächlich nephrotoxische und ototoxische Wirkungen auf. Es wurden keine Studien zur Evaluierung des karzinogenen oder mutagenen Potenzials von Amikacin durchgeführt.

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.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (zur pH Korrektur)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml und 10 mg/ml sind gebrauchsfertige Formulierungen. Sie dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und müssen 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, Chlorothiazide, Erythromycin, Heparin, Nitrofurantoin, Novobiocin, Phenytoin, Sulfadiazin, Thiopenton, Chlortetracyclin, Vitamin B und Vitamin C. Amikacin darf nicht mit diesen Arzneimitteln vorge-mischt 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 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.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort benutzt wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen vor Gebrauch 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 2,5 mg/ml:  
Flaschen aus niedrigdichtem Polyethylen zu 100 ml, verfügbar in Packungsgrößen zu:  
10 × 100 ml  
20 × 100 ml
- Amikacin 5 mg/ml:  
Flaschen aus niedrigdichtem Polyethylen zu 100 ml, verfügbar in Packungsgrößen zu:  
10 × 100 ml  
20 × 100 ml
- Amikacin 10 mg/ml:  
Flaschen aus niedrigdichtem Polyethylen zu 100 ml, verfügbar in Packungsgrößen zu:  
10 × 100 ml  
20 × 100 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen, unmittelbar nach Gebrauch.

Nur zur intravenösen Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch.

Nicht benutzte Reste der Lösung sind zu verwerfen.

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

Nur klare, partikelfreie Lösungen 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

Postanschrift:

Postfach  
34209 Melsungen  
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0

Telefax: +49-5661-71-4567

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Amikacin 2,5 mg/ml: 74066.00.00

Amikacin 5 mg/ml: 74067.00.00

Amikacin 10 mg/ml: 74068.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.12.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt