

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHUNG DES ARZNEIMITTELS

Amikacin Bendalis 250 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 250 mg Amikacin (als Sulfat).

Jede Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat enthält 500 mg Amikacin (als Sulfat).
Nach Verdünnung auf 100 ml enthält jeder Milliliter (ml) 5 mg Amikacin (als Sulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Durchstechflasche enthält 13,2 mg Natriummetabisulfit (entsprechend 8,90 mg Schwefeldioxid) und 0,65 mmol (14,94 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose bis schwach gelb gefärbte, wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Amikacin Bendalis 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, angewendet werden.

Amikacin Bendalis 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 soll das Körpergewicht des Patienten vor der Behandlung ermittelt werden.

Überwachung der Arzneimittelkonzentration

Der Status der Nierenfunktion soll 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 sollen regelmäßig während der Behandlung erfolgen.

Wann immer es möglich ist, soll 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 sollen vermieden werden.

Die Dosierung soll 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.

Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\geq$ 50 ml/min)

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

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 $\geq$ 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 soll 1,5 g nicht überschreiten. Bei Patienten mit Endokarditis oder bei febrilen neutropenischen Patienten soll eine zweimal tägliche Anwendung erfolgen, da nicht genügend Daten vorliegen, die eine einmal tägliche Anwendung 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 15 - 20 mg/kg KG einmal täglich oder von 7,5 - 10 mg/kg KG alle 12 Stunden verabreicht werden kann. Bei Patienten mit Endokarditis oder bei febrilen neutropenischen Patienten soll eine zweimal tägliche Anwendung erfolgen, da nicht genügend Daten vorliegen, die eine einmal tägliche Anwendung begründen.

Neugeborene:

Initialdosis von 10 mg/kg KG, gefolgt von 7,5 mg/kg KG alle 12 Stunden (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).

Das Arzneimittel ist **keine** gebrauchsfertige Zubereitung. Das Konzentrat muss vor der Anwendung zwingend verdünnt werden und ist nach dem Verdünnen nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Infusionsvoluma bei Patienten mit normaler Nierenfunktion:

Dosis in mg/kg Körpergewicht														
	Körpergewicht													
Amikacin Bendalis 250 mg/ml (nach Verdünnung einer 2 ml-Durchstechflasche mit 500 mg/2 ml auf 100 ml: Endvolumen 100 ml mit 500 mg Amikacin)														
	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	ml
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	ml

Die Verwendung einer Infusionspumpe verbessert die Genauigkeit der Dosierung von Amikacin Bendalis.

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

Maximale Tagesdosis:

Die tägliche Gesamtdosis aller Arten der Anwendung soll 15 - 20 mg/kg KG/Tag nicht überschreiten.

Aufgrund der erforderlichen Dosisanpassungen ist die einmal tägliche Anwendung von Amikacin Bendalis 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 soll die Gesamtdauer der Behandlung auf 7 - 10 Tage begrenzt sein. Bei schweren und komplizierten Infektionen, bei denen die Behandlung mit Amikacin länger als 10 Tage dauert, muss die Eignung der 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 - 48 Stunden auf die Therapie ansprechen. Wenn innerhalb von 3 - 5 Tagen kein definitives klinisches Ansprechen erkennbar ist, soll 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 eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min)

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Achtung:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die einmal tägliche Anwendung von Amikacin Bendalis 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 Dosis erhalten, soll die Amikacin-Serumkonzentration, wann immer es möglich ist, mit geeigneten Testverfahren überwacht werden. Die Dosen sollen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entweder durch Anwendung normaler Dosen in verlängerten Intervallen oder durch Anwendung 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 Aminogly-

kosid- Halbwertszeit korrelieren. Diese Dosierschemata müssen zusammen mit sorgfältigen Beobachtungen der klinischen Befunde und Laborwerte des Patienten angewendet werden und sollen 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 verabreicht 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 Amikacin/kg Körpergewicht. Die Erhaltungsdosis, die in Dosierungsintervallen von 12 Stunden angewendet wird, soll im Verhältnis zur Abnahme der Kreatinin-Clearance-Rate des Patienten reduziert werden. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

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

Die Werte in der folgenden Tabelle sind Richtwerte:

Kreatinin-Clearance [ml/min]	Amikacin-Tagesdosis [mg/kg Körpergewicht pro Tag]	Amikacin 12-Stunden-Dosis Für 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

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 - 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 verabreichten Dosis können in 12 Stunden entfernt werden.

Einmal tägliche Dosierung

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. Zur Dosisberechnung in mg/kg wird deshalb zum geschätzten Idealgewicht des Patienten 40 % seines Übergewichtes addiert. Die maximale Dosis von 1,5 g pro Tag darf nicht überschritten werden.

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

Formel zur Berechnung des Gewichts, das bei der Dosisbestimmung für übergewichtige Patienten zu berücksichtigen ist (P_1):

$$P_1 = PI + (PA - PI) \times 0.4$$

PI = Idealgewicht

PA = Aktuelles Gewicht

Patienten mit Ascites

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

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

Bei Kindern und Jugendlichen soll die Lösung normalerweise über einen Zeitraum von 30 - 60 Minuten infundiert werden. Säuglinge sollen die Infusion über einen Zeitraum von 1 - 2 Stunden erhalten.

Aminoglykoside, wie Amikacin, sollen nicht zu anderen Arzneimitteln zugesetzt werden (siehe Abschnitt 6.2); die Verabreichung muss separat entsprechend der empfohlenen Dosis und der empfohlenen Art der Anwendung erfolgen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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 aufgrund bekannter Kreuzreaktionen von Patienten gegenüber Arzneimitteln dieser Klasse Gegenanzeigen für die Anwendung aller Aminoglykoside darstellen.
- Aufgrund des Gehaltes an Sulfid darf Amikacin Bendalis nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfid-Überempfindlichkeit angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei Anwendung bei Patienten:

- mit Nierenfunktionsstörungen,
- mit Vorschädigung am Vestibular- oder Hörapparat,
- mit neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, Parkinsonismus, da es aufgrund der potenziellen curare-ähnlichen 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, sollen 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 Schwindel kommen, der Hinweis auf eine Schädigung des Vestibularapparates sein kann. 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. 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.

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 sollen alternative Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

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

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 Anwendung von Aminoglykosiden muss die Möglichkeit einer Atemlähmung in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, bei denen gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, 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 sollen während der Behandlung gut hydriert sein und die Nierenfunktion soll 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.: Zylindrurie (Harnzylinder im Urin), 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, soll die Serumkonzentration von Amikacin überwacht werden, um einen ausreichenden Blutspiegel sicherzustellen und einen potenziell toxischen Spiegel zu vermeiden. Der Urin soll auf vermindertes spezifisches Gewicht, erhöhte Eiweißausscheidung und das Vorliegen von Zellen oder Harnzylindern untersucht werden. Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serum-Kreatinin oder Kreatinin-Clearance sollen regelmäßig gemessen werden. Bei Patienten, die für die Untersuchung alt genug sind, und vor allem bei Hochrisikopatienten sollen, falls möglich, wiederholte Audiogramme aufgezeichnet werden. Beim Nachweis von Ototoxizität (Schwindelgefühl, Schwindel, 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, soll die Therapie mit Amikacin Bendalis ebenfalls abgebrochen werden.

Wie bei anderen Antibiotika kann die Anwendung von Amikacin zum Überwuchern von nicht empfindlichen Erregern führen. Falls dies geschieht, soll 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 Anwendung (Injektion ins Auge) von Amikacin wurde über Makula-Infarkt 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 sollen bei Frühgeborenen oder Neugeborenen aufgrund ihrer renalen Unreife und der daraus resultierenden Verlängerung der Serum-Halbwertszeit dieses Arzneimittels nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

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

Besondere Warnhinweise / Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der sonstigen Bestandteile

Amikacin Bendalis enthält Natriummetabisulfit. Dieser sonstige Bestandteil kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, das bedeutet, dass das Arzneimittel im Wesentlichen „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betalaktam Antibiotika

Bei gleichzeitiger Anwendung 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 Anwendung von anderen neuro-, oto- oder nephrotoxischen Wirkstoffen soll 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,
 - Polyxine (Polymyxin B, Colistin),
 - Viomycin.
- Platinhaltige Zytostatika:
 - Carboplatin (in hohen Dosierungen), Cisplatin, Oxaliplatin (besonders bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz)
- Immunsuppressiva:
 - Cyclosporin,
 - 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 Bendalis 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.

Besonderer Hinweis

Das Arzneimittel enthält Natriummetabisulfit. Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Amikacin Bendalis 250 mg/ml zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B1) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Aminoglykosiden bei Schwangeren liegen nur begrenzte Daten vor.

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 keine Nebenwirkungen auf den Fetus oder Neugeborene bei Schwangeren, die mit anderen Aminoglykosiden behandelt wurden, berichtet wurden, besteht ein potenzielles Risiko. Wenn Amikacin während einer Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin schwanger wird, während sie mit Amikacin behandelt wird, soll sie über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.

Amikacin Benalis soll 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, soll sie nur unter medizinischer Überwachung durchgeführt 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 des Kindes im Interesse der Therapie für die Frau unterbrochen werden soll.

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 bei ambulanten Patienten angewendet 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	≥ 1/10 der Behandelten
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10 der Behandelten
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100 der Behandelten
Selten	≥ 1/10 000 bis < 1/1000 der Behandelten
Sehr selten	< 1/10 000 der Behandelten
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Weitere Einzelheiten zu spezifischen Nebenwirkungen mit dem Index „a“ oder „b“ siehe weiter unten.

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Konvention
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Superinfektion oder Kolonisierung mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Anämie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	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> “
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindelgefühl ^a , Schwindel (Vertigo) ^a
	Selten	Kopfschmerz, Parästhesie ^a , Tremor ^a , Gleichgewichtsstörung ^a
	Sehr selten	Neuromuskuläre Blockade ^a
	Nicht bekannt	Lähmung ^a

Augenerkrankungen	Selten	Erblindung ^b , Netzhautinfarkt ^b
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus ^a , Hypakusis ^a
	Nicht bekannt	Taubheit ^a , neurosensorische Taubheit ^a
Gefäßerkrankungen	Selten	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Atemlähmung (Einzelfälle)
	Nicht bekannt	Apnoe, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag
	Selten	Juckreiz, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Arthralgie, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Schädigung der Nierentubuli
	Selten	Oligurie ^a , erhöhtes Serumkreatinin ^a , Albuminurie ^a , Azotämie ^a , Erythrozyten im Urin ^a , Leukozyten im Urin ^a
	Nicht bekannt	Akutes Nierenversagen, toxische Nephropathie, Zellen im Urin ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Pyrexie

(^a) Siehe Abschnitt 4.4.

(^b) Amikacin Bendalis 250 mg/ml wurde nicht für die intravitreale Anwendung formuliert. Nach intravitrealer Anwendung (Injektion ins Auge) von Amikacin 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 Hirnnerv 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

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

in **Österreich** dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierungen können nephrotoxische, ototoxische und curare-artige Wirkungen auftreten (neuromuskuläre Blockade).

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 soll vor der Einleitung einer solchen Maßnahme fachkundiger Rat eingeholt werden.

Eine neuromuskuläre Blockade mit Atemstillstand erfordert eine geeignete Behandlung einschließlich der Anwendung 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: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Aminoglykosid-Antibiotika
ATC-Code: J01GB06

Wirkmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

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. Es kann daher Bakterien hemmen, die gegen Gentamicin und andere Aminoglykoside resistent sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

Es besteht eine partielle Kreuzresistenz von Amikacin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Empfindlichkeitsgrenzwerte

Die MHK-(minimale Hemmkonzentration)-Grenzwerte zur Interpretation von Empfindlichkeitstestungen wurden vom Europäischen Komitee für die Testung der antimikrobiellen Empfindlichkeit (EUCAST) für Amikacin festgelegt und sind hier aufgeführt:

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Amikacin in Frage gestellt ist, soll eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Amikacin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2022):

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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> °
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹⁾
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</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 $\geq 10\%$

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Plasmakonzentrationen

Bei oraler Anwendung wird Amikacin praktisch nicht resorbiert; es kann nur parenteral angewendet werden. Maximale Serumspiegel werden 1 - 2 Stunden nach Infusion erreicht. Die Serumhalbwertszeit beträgt 2,2 - 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 Anwendung einer Tagesdosis von 15 - 20 mg/kg keine Kumulation festgestellt werden.

Verteilung

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

Nach Anwendung 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 % - 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 - 20 % der Serumkonzentrationen betragen und bei Meningitis bis zu 50 % erreichen können.

Intravenous administration

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 einmaliger Anwendung

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

Toxizität bei wiederholter Anwendung

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

Mutagenes und karzinogenes Potential

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

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität verursachte Amikacin bei trächtigen Ratten eine dosisabhängige Nephrotoxizität bei den Muttertieren und ihren Feten. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten zudem erhöhte fetale Sterblichkeitsraten. Für den Fetus besteht ein potenzielles Risiko für Innenohr- und Nierenschädigungen, wie sie für die Klasse der Aminoglykosid-Antibiotika beschrieben wurden.

Lokale Toxizität

Es liegen keine Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat-Dihydrat
Natriummetabisulfit (E223)
Schwefelsäure (E513)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Aminoglykoside wie Amikacin dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, sondern müssen in der empfohlenen Dosierung und vorgeschriebenen Art der Anwendung 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 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 dem Risiko von toxischen Effekten führen. Die Proben müssen schnell verarbeitet werden und auf Eis gelegt oder mit Betalaktamase versetzt werden.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die normalerweise farblose Lösung kann sich strohgelb verfärben. Diese Farbveränderung weist jedoch nicht auf einen Verlust der Aktivität hin.

Nach dem ersten Öffnen

24 Stunden bei Raumtemperatur

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (15 - 25 °C) in Konzentrationen von 0,25 bis 5,0 mg/ml in den folgenden geeigneten Lösungen nachgewiesen:

- Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Glukose
- Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Glukose und 2 mg/ml (0,2 %) Natriumchlorid Lösung zur Injektion oder Infusion
- Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Glukose und 4.5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid Lösung zur Injektion oder Infusion
- Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid Lösung zur Injektion oder Infusion
- Ringer-Lactat-Lösung
- Normosol RM Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Glukose Lösung zur Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht soll das geöffnete Arzneimittel und die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der Infusionslösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur (15 - 25 °C) aufzubewahren.

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung, siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Konzentrat ist in klaren, farblosen Glasflaschen (Typ I, Ph. Eur.) mit 3 ml Fassungsvermögen erhältlich, die mit grauen Butylstopfen und einer Aluminiumbördelkappe mit Deckel aus Kunststoff (blaue Flip-off Kappe) verschlossen sind.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1, 2, 10 und 25 Durchstechflaschen mit je 2 ml Konzentrat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist vor der Anwendung visuell auf Feststoffteilchen und Verfärbung zu prüfen. Nur klare, farblose bis blassgelbe, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden. Eine blassgelbe Lösung ist kein Hinweis auf eine verminderte Wirksamkeit.

Die Infusionslösung muss unter Verwendung von sterilem Zubehör und unter Einhaltung aseptischer Techniken verabreicht werden.

Das Verabreichungssystem wird mit der Lösung vorbefüllt, um zu verhindern, dass Luft in das System eindringt.

Zur intravenösen Infusion wird Amikacin Bendalis 250 mg/ml in der errechneten Dosierung in 100 ml steriler Infusionslösung verabreicht. Die Lösung wird Erwachsenen in einer 30- bis 60-minütigen Infusion verabreicht.

Zur Dosierung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Geeignete Lösungsmittel für die Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung sind:

- Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Glukose
- Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Glukose und 2 mg/ml (0,2 %) Natriumchlorid Lösung zur Injektion oder Infusion
- Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Glukose und 4.5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid Lösung zur Injektion oder Infusion
- Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid Lösung zur Injektion oder Infusion
- Ringer-Lactat-Lösung
- Normosol RM Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Glukose Lösung zur Infusion

Die Zumischung zur Infusionslösung ist erst unmittelbar vor der Anwendung durchzuführen.

Aminoglykoside dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, siehe Abschnitt 6.2.

Jedes Arzneimittel soll separat gemäß der entsprechenden Art der Anwendung und Dosierung verabreicht werden.

Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 4.2.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Deutschland
E-Mail: info@bendalis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Österreich: Z.Nr.:

Deutschland: Zul.-Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Österreich: Datum der Erteilung der Zulassung:

Deutschland: Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

07.2026

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Deutschland: Verschreibungspflichtig.