

# Fresenius Kabi

**Amikacin Fresenius**  
**5 mg/ml Infusionslösung**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amikacin Fresenius  
5 mg/ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 ml Infusionslösung enthalten: 333,5 mg Amikacinsulfat (Ph.Eur.), entsprechend 250 mg Amikacin

100 ml Infusionslösung enthalten 667 mg Amikacinsulfat (Ph.Eur.), entsprechend 500 mg Amikacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung  
Theoretische Osmolarität: 334 mosm/l

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Amikacin Fresenius ist angezeigt zur Behandlung schwerwiegender Infektionen mit Amikacin empfindlichen Gram-negativen Erregern (einschließlich Pseudomonaden, E.coli, indol-negativer und indol-positiver Proteus spp., Klebsiellen, Enterobacter, Ser-  
ratia, Salmonellen und Shigellen).

Amikacin Fresenius eignet sich zur Behandlung von:

- Infektionen der Atemwege,
- Infektionen des Bauchraums einschließlich Peritonitis,
- schweren septischen Infektionen im Urogenitalbereich,
- Bakteriämie, Septikämie, Meningitis, Endokarditis (nur in Kombination mit einem Betalaktam-Antibiotikum),
- infizierten Verbrennungswunden

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Höhe der Dosis von Amikacin ist abhängig vom Alter, Gewicht und Nierenfunktion des Patienten, vom Schweregrad und Ort der Infektion sowie von den vermuteten und nachgewiesenen Erregern.

#### Erwachsene und Kinder über 12 Jahre

Die empfohlene intramuskuläre oder intravenöse Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin Clearance  $\geq 50$  ml/min) beträgt 15 mg/kg/Tag, die als Einmaldosis oder in zwei gleich großen Einzeldosen, entsprechend 7,5 mg/kg alle 12 Stunden, verabreicht wird. Die Tageshöchstdosis sollte 1,5 g nicht überschreiten. Bei Patienten mit Endokarditis oder febriler Neutropenie sollte die Dosierung zweimal täglich erfolgen, da eine einmal tägliche Dosierung durch eine unzureichende Datenlage nicht unterstützt wird.

### Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Kreatinin-Clearance	Serum-Kreatinin	Dosis Amikacin pro 12 h	Dosis Amikacin Fresenius pro 12 h	Tagesdosis Amikacin
ml/min	mg/100 ml	mg bez. auf 70 kg KG	ml bez. auf 70 kg KG	mg/kg KG und Tag
70–80	$\leq 1,2$	266–280	53–56	7,6–8
40–69	1,3–2,2	147–266	29–53	4,2–7,6
30–39	2,3–3,0	112–147	22–29	3,2–4,2
20–29	3,1–4,2	77–112	15–22	2,2–3,2
15–19	4,3–6,0	56–77	11–15	1,6–2,2

Lit.: H. Knothe: Aminoglykoside; Verlag U & M, Frankfurt/M

### Kinder von 4 Wochen bis 12 Jahre

Die empfohlene intramuskuläre oder intravenöse (langsame intravenöse Infusion) Dosis bei Kindern mit normaler Nierenfunktion beträgt 15–20 mg/kg/Tag, die als Einmaldosis, entsprechend 15–20 mg/kg/Tag, oder als 7,5-mg/kg-Dosis alle 12 Stunden, verabreicht wird.

### Neugeborene

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

### Frühgeborene

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

Besondere Empfehlung für die intravenöse Verabreichung

In pädiatrischen Patienten ist die benötigte Menge an Lösungsmitteln abhängig von der Menge des Amikacins, die vom Patienten vertragen werden kann. Die Lösung sollte normalerweise in einer Zeit zwischen 30 und 60 Minuten infundiert werden. Säuglingen sollte eine ein- bis zweistündige Infusion verabreicht werden.

### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Niereninsuffizienz ist während der Behandlung die Kontrolle der Amikacin-Serumspiegel erforderlich, die während 30 und 90 Minuten nach der Infusion nicht über 30–35  $\mu$ g/ml liegen sollten.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 70 ml/min ist eine Dosisreduktion oder die Verlängerung des Dosierungsintervalls zu empfehlen, da mit einer Kumulation von Amikacin im Organismus gerechnet werden muss. Bei einer gleichbleibenden Initialdosis von 7,5 mg Amikacin/kg KG errechnet sich das richtige Dosierungsintervall durch Multiplikation des Serumkreatininwertes des Patienten mit dem Faktor 9.

Bei chronischer Niereninsuffizienz und bekannter Kreatinin-Clearance berechnet man die Erhaltungsdosis, die alle 12 Stunden zu geben ist, nach der Formel:

$$Cl_{\text{krea}} \text{ des Patienten (ml/min)} / Cl_{\text{krea}} \text{ Normalwert (ml/min)} \times 7,5 \text{ mg Amikacin/kg KG.}$$

Die Initialdosis sollte 7,5 mg Amikacin/kg KG betragen.

Bei stärkerer Niereninsuffizienz ist während der Therapie die Kontrolle der Serumspiegel

erforderlich. Dabei sollten die Talspiegel unter 10  $\mu$ g/ml liegen. Die angestrebten Spitzenkonzentrationen sollten etwa 25  $\mu$ g/ml betragen.

Bei Patienten unter Häm- bzw. Peritonealdialyse gibt man jeweils am Ende eines Häm- bzw. Dialysevorganges einmalig die Hälfte der normalen Dosis.

### Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz:

Siehe oben stehende Tabelle

### Art der Anwendung und Dauer der Anwendung

Lösung zur i.v. Kurzinfusion.

Die Behandlungsdauer liegt, je nach Schwere der Infektion, zwischen 3 und 10 Tagen.

## 4.3 Gegenanzeigen

Amikacin Fresenius darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Amikacin, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Bei Patienten mit Neigung zu Allergien ist eher mit allergischen Reaktionen zu rechnen.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit Gehör- oder Vestibularisschäden (Innenohrschäden) sowie nach unmittelbarer vorausgegangener Behandlung mit einem Aminoglykosid und bei Myasthenia gravis.

Wie alle Aminoglykoside wird Amikacin in der Nierenrinde und im Innenohr gespeichert.

Folgende Risikofaktoren erhöhen die Gefahr oto- und nephrotoxischer Reaktionen:

- Frühgeburt, hohes Alter;
- Niereninsuffizienz;
- bestehender Hörschaden bzw. Vorerkrankungen im Hörbereich;
- Vorbehandlung mit anderen Aminoglykosid-Antibiotika bzw. Vorbehandlung mit anderen die Nieren belastenden Substanzen;
- gleichzeitige Gabe anderer ototoxischer oder nephrotoxischer Substanzen;
- Notwendigkeit einer hochdosierten (hohe Serumspitzen- und Talspiegel) und langdauernden Amikacin-Behandlung;
- Schock, Dehydratation;
- Sepsis;
- schwere Begleit- und Grundkrankheiten (z. B. Anämie, Diabetes, kardiovaskuläre Dekompensation, Malignome).

In solchen Fällen sollte Amikacin nur nach strenger Nutzen-Risikoabwägung angewendet werden und es muss eine besondere engmaschige tägliche Überwachung der Nieren-, Gehör- und Vestibularfunktion erfolgen. Darüber hinaus sind die Wirkstoffkonzentrationen von Amikacin im Blut zu bestimmen.

Ebenso sollte Amikacin nicht bei Myasthenia gravis angewendet werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Morbus Parkinson und anderen neuromuskulären Syndromen.

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

Bei älteren Patienten ist eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion zu berücksichtigen.

Unter der Anwendung von Amikacin sind Kontrollen der Serumkonzentration von Amikacin erforderlich. Ggf. ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Ferner sind folgende Maßnahmen zur Reduzierung des Risikos von Nebenwirkungen erforderlich:

- Vor, während und nach der Therapie sind die Nierenfunktion (u. a. Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance), das Blutbild, die Leberfunktion sowie die Hör- und Gleichgewichtsfunktion zu kontrollieren.
- Es ist eine ausreichende Hydratation und Harnproduktion zu gewährleisten (ggf. Urinuntersuchung).

Amikacin Fresenius enthält Natrium, je 100 ml Infusionslösung etwa 20 mmol (entsprechend 460 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

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

##### Diuretika:

Die Nephro- und Ototoxizität von Amikacin wird erhöht durch schnell wirkende Diuretika (z. B. Furosemid, Etacrynsäure und Mannit).

Bei forcierter Diurese wird über eine verstärkte Amikacin-Ausscheidung ein Absinken der Blutspiegel herbeigeführt.

##### Andere Antibiotika:

Cephalosporine erhöhen ebenfalls die Nephrotoxizität. Bei gleichzeitiger Gabe muss daher Nierenfunktion und Hörvermögen engmaschig kontrolliert werden.

Amikacin hat mit Azlocillin und Piperacillin eine synergistische Wirkung bei der Behandlung von *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Enterobakterien.

Ein synergistischer Effekt hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung kann sich bei der Kombination mit Betalaktam-Antibiotika ergeben.

*In-vitro*-Experimente zeigen, dass eine Mischung von Aminoglykosiden mit Betalaktam-Antibiotika zu signifikanter gegenseitiger

Inaktivierung führen kann. Die Serumaktivität von Amikacin kann auch reduziert werden, wenn *in vivo* ein anderes Aminoglykosid oder ein Penicillin-Antibiotikum gleichzeitig separat appliziert wird. Klinisch signifikant ist die Aminoglykosid-Inaktivierung nur bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion.

##### Muskelrelaxantien:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien (z. B. d-Tubocurarin) muss damit gerechnet werden, dass Amikacin die neuromuskulär-blockierende Wirkung steigert.

##### Inhalationsnarkotika:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Inhalationsnarkotika (z. B. Halothan) muss damit gerechnet werden, dass Amikacin die neuromuskulär-blockierende Wirkung steigert.

##### Sonstige Arzneimittel:

Die gleichzeitige oder aufeinander folgende Gabe von Amikacin und anderen neuro-, nephro- oder ototoxischen Substanzen (v. a. Bacitracin, Cisplatin, Amphotericin B, Cefaloridin, Paromomycin, Viomycin, Polymyxin B, Colistin, Vancomycin, andere Aminoglykoside) sollte vermieden werden, da hierdurch die Gefahr von entsprechenden Nebenwirkungen erhöht wird. Indometacin kann die Plasmakonzentration von Amikacin bei Neugeborenen erhöhen.

##### Laborwerte:

Die Serumkreatinin-Bestimmung kann bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen fälschlicherweise erhöhte Werte liefern.

Die Inaktivierung kann sich in Proben (Serum, Liquor u. a.), die für die Laboruntersuchung abgenommen werden, fortsetzen und dann die Bestimmung des Aminoglykosid-Spiegels verfälschen. Die Proben sind deshalb nach der Abnahme adäquat zu behandeln (sofortige Bestimmung, Aufbewahrung im Kühlschrank oder Zugabe von Betalaktamase).

Bei der Bestimmung von Aminosäuren im Urin mittels der Ninhydrin-Reaktion kommt es unter der Aminoglykosid-Therapie zu überhöhten Werten (Aminoglykoside reagieren mit Ninhydrin).

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft:

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren weisen darauf hin, dass Aminoglykoside dem Fötus schaden können.

Aminoglykoside passieren die Plazentaschranke und es gibt Berichte über irreversible beidseitig angeborene Taubheit bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Streptomycin behandelt wurden. Obwohl es keine Berichte über negative Auswirkungen auf den Fötus oder das Neugeborene, deren Mütter mit anderen Aminoglykosiden behandelt wurden, gibt, muss von einer potentiell schädlichen Wirkung ausgegangen werden.

Tierexperimentelle Studien an Ratten und Mäusen zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die embryonale/fötale Entwicklung.

Falls eine schwangere Patientin mit Amikacin behandelt werden muss, oder die Patientin während der Therapie mit Amikacin

schwanger wird, sollte sie über die potentielle Gefahr für den Fötus unterrichtet werden.

Amikacin darf Schwangeren und Neugeborenen nur bei eindeutiger Indikation und unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden (siehe 4.4).

##### Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Amikacin in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Amikacin Fresenius verzichtet werden soll.

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

Amikacin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (s. a. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/100$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Untersuchungen:

Gelegentlich: leichte, vorübergehende Erhöhung der SGOT, SGPT und AP

##### Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Hypotonie

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: reversible Auswirkungen auf das Blutbild toxischer und allergischer Art (Granulozytopenie, Thrombopenie, Anämie, Leukopenie oder Eosinophilie), Hypomagnesiämie

##### Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Atemdepression, sehr selten ( $< 0,01\%$ ) Atemstillstand bei zu schneller i.v.-Infusion sowie intrapleuraler oder intraperitonealer Applikation hoher Dosen  
Dieses Risiko besteht auch bei gleichzeitiger Gabe mit Anästhetika und Muskelrelaxantien.

Kopfschmerzen, Parästhesien, Tremor  
Sehr selten: Muskelzuckungen, Krämpfe

##### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig: Gleichgewichtsstörungen, Schwindelgefühle, Nystagmus, Ohrensausen (Tinnitus), Druck auf oder in den Ohren, Innenohrschwerhörigkeit  
Sehr selten: Ertaubung

Diese Nebenwirkungen treten vor allem auf beim Überschreiten der empfohlenen Dosierung, bei einer Behandlungsdauer von

mehr als 10 Tagen und wenn die Dosis nicht einer reduzierten Nierenfunktion angepasst wird.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Schädigung der Nierentubuli mit einer mehr oder weniger reversiblen Einschränkung der Nierenfunktion  
Diese Nebenwirkung birgt die Gefahr in sich, über einen Kumulationsprozess die ototoxischen Wirkungen von Amikacin auszulösen bzw. zu verstärken.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Exanthem, Juckreiz, Nesselsucht

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen nach langfristiger oder wiederholter Anwendung von Amikacin

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Arzneimittelfieber  
Sehr selten: anaphylaktischer Schock

**Wichtige Hinweise für die Behandlung**

Nierenfunktionsstörungen, neurologisch bedingte Hörschäden sowie Unverträglichkeitsreaktionen können weitgehend durch folgende Vorsichtsmaßnahmen vermieden werden:

Kontrolle der Nierenfunktion, des Blutbildes, der Leberfunktion sowie der Hör- und Gleichgewichtsfunktion vor, während und nach der Therapie; Gewährleistung ausreichender Hydratation und Harnproduktion; ggf. Serumkonzentrationsbestimmungen bei besonders gefährdeten Patienten und entsprechende Dosisanpassung.

Siehe auch Abschnitt 4.2, hier „Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion“.

**4.9 Überdosierung**

Vordergründige Gefahr bei Amikacin-Überdosierung ist, wie bei allen Aminoglykosiden, eine potenziell nephro-, oto- und neurotoxische (neuromuskuläre Blockade) Wirkung. Im Falle einer Überdosierung oder von toxischen Wirkungen wird Amikacin abgesetzt und ggf. die Elimination durch forcierte Diurese beschleunigt (siehe auch Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Weiterhin wird die Hämodialyse (oder auch Peritonealdialyse) zur Entfernung von Amikacin aus dem Blut empfohlen. Dabei ist die Hämodialyse der Peritonealdialyse in der Effektivität überlegen. Beim Neugeborenen sollte auch an die Möglichkeit einer Austauschtransfusion gedacht werden.

Zur Soforttherapie bei neuromuskulärer Blockade mit Atemlähmung ist die künstliche Beatmung erforderlich. Außerdem wird als Antagonist Calcium in ionisierter Form (z. B. als Gluconat oder Lactobionat in 10–20%iger Lösung) empfohlen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe  
Amikacin ist ein parenterales Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside.

ATC-Code  
J01GB06

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus 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<sub>max</sub>) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Amikacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatischen Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nucleotidyltransferasen 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.
- Es besteht eine partielle Kreuzresistenz von Amikacin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

Die Testung von Amikacin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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, sollte 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: Dezember 2011):*

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Citrobacter freundii</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> <sup>1</sup>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

**Anaerobe Mikroorganismen***Bacteroides* spp.*Prevotella* spp.**Andere Mikroorganismen***Chlamydia* spp.*Chlamydothila* spp.*Mycoplasma* spp.*Ureaplasma urealyticum*

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

<sup>1</sup> Bei Isolaten von besonderen Patientengruppen wie z. B. Patienten mit cystischer Fibrose beträgt die Resistenzrate  $\geq 10\%$ .

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Amikacin wird nach oraler Gabe praktisch nicht resorbiert und ist daher nur parenteral anwendbar. Maximale Serumspiegel werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Serumhalbwertszeit beträgt 2,2 bis 2,4 Stunden. Mit einer Verlängerung der Halbwertszeit ist bei niereninsuffizienten Patienten sowie bei Früh- und Neugeborenen zu rechnen. Die Plasmaproteinbindung beträgt 4 bis 10 %.

Die Diffusion in den Liquor ist bei entzündeten Meningen ausreichend. In der Nierenrinde und der Innenohrflüssigkeit akkumuliert die Substanz. Aus diesen tiefen Kompartimenten erfolgt eine Elimination nur langsam.

Amikacin wird im Organismus nicht metabolisiert. Die Elimination erfolgt überwiegend renal (60 bis 82 % werden in unveränderter Form innerhalb der ersten 6 Stunden ausgeschieden), aber auch über die Galle.

Amikacin ist hämodialysierbar und in geringem Maße auch peritoneal dialysierbar.

Studien zur mehrmals täglichen Dosierung zeigen, dass spinale Flüssigkeitsspiegel bei Neugeborenen etwa 10 bis 20 % der Serumkonzentration betragen und bei einer Meningitis 50 % der Serumkonzentration erreichen können.

Bei Neugeborenen und insbesondere Frühgeborenen ist die renale Ausscheidung des Amikacins herabgesetzt.

In einer Einzelstudie wurde bei Neugeborenen (1–6 Tage postnatal), gruppiert nach Geburtsgewicht (<2000, 2000–3000 und >3000 g), intramuskulär und/oder intravenös eine Dosis von 7,5 mg/kg Amikacin verabreicht. Die Ausscheidung bei Neugeborenen über 3000 g betrug 0,84 ml/min/kg. Die terminale Halbwertszeit betrug etwa 7 Stunden. In dieser Gruppe betragen das anfängliche Verteilungsvolumen und das Verteilungsvolumen im Steady-State-Zustand 0,3 ml/kg bzw. 0,5 ml/kg. In den Gruppen mit niedrigerem Geburtsgewicht war die Ausscheidung/kg geringer und die Halbwertszeit länger. Wiederholte Gaben alle 12 Stunden in allen o. g. Gruppen zeigten keine Akkumulation nach 5 Tagen.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei tierexperimentellen Untersuchungen fanden sich nach parenteraler Gabe akute oto- und nephrotoxische Wirkungen. In Langzeitstudien ließen sich histopathologische Veränderungen in den Nieren nachweisen.

Bisherige *in-vitro* Untersuchungen verliefen negativ und ergaben für Amikacin keine relevanten Hinweise hinsichtlich eines genotoxischen Potentials.

Langzeituntersuchungen hinsichtlich eines tumorerezeugenden Potentials liegen nicht vor.

In unzureichend dokumentierten reproduktionstoxikologischen Untersuchungen traten unter Amikacin-Medikation dosisabhängig embryotoxische und teratogene Effekte auf. Bei Mäusen und Ratten war die Anzahl unreifer Feten erhöht und es wurden vermehrt Skelettanomalien beobachtet. Bei Meerschweinchen wurden Schädigungen am Innenohr beschrieben. Die Fertilität wurde bei Ratten nicht beeinträchtigt. Ebenfalls unzureichend dokumentierte Postnatalbeobachtungen bei Ratten und Mäusen zeigten keine zusätzlichen Entwicklungsstörungen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Amikacin Fresenius sollten keine anderen Arzneimittel zugesetzt werden.

Es bestehen chemische Inkompatibilitäten mit Amphotericin, Ampicillin, Cefapirin, Cephalotin, Chlorthiazide, Erythromycin, Heparin, Nitrofurantoin, Novobiocin, Phenytoin, Sulphadiazin, Thiopenton, (Chlor)tetracyclin und Vitamin B mit Vitamin C. Amikacin Fresenius darf daher mit diesen Substanzen nicht gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kein Mehrdosenbehältnis. Nach Anwendung verbleibende Reste der Infusionslösung müssen verworfen und ordnungsgemäß entsorgt werden.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflaschen (50 ml bzw. 100 ml) aus farblosem Glas gemäß Ph.Eur.

Die Glasdurchstechflaschen sind mit einem Verschluss aus Halobutyl-Gummi und Aluminiumkappen versehen.

Packungen mit 10 Durchstechflaschen zu je 50 ml Infusionslösung

Packungen mit 10 Durchstechflaschen zu je 100 ml Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur verwenden, wenn die Lösung klar und das Behältnis unbeschädigt sind.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
D-61346 Bad Homburg  
Telefon: 06172/686-8200

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

6614021.00.00

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

04. Juni 2004

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2012

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin