

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BIKLIN 250 mg - Stechampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche zu 2 ml Lösung enthält 250 mg Amikacin (als Sulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 6,6 mg Natriummetabisulfit E223 (entsprechend 4,45 mg SO₂) und 7,46 mg Natrium pro Durchstechflasche zu 2 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (pH-Wert 3,5 – 5,5).
Wässrige, klare und farblose bis höchstens schwach gelb gefärbte Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amikacin ist zur Behandlung schwerwiegender Infektionen angezeigt, wenn sie durch Amikacinempfindliche Erreger verursacht sind. Aufgrund seiner günstigen Resistenzlage ist Amikacin auch bei der Initialtherapie von schweren Infektionen, wenn noch kein Antibiogramm zur Verfügung steht, von Nutzen.

Amikacin ist angezeigt bei:

- Infektionen des Respirationstraktes, die durch Klebsiella-Enterobacter-Serratia spp., Escherichia coli, Pseudomonas, Staphylococcus aureus (in Mischinfektionen mit gramnegativen Erregern) und Proteus spp. (indolpositiv und indolnegativ) hervorgerufen werden.
- Infektionen des Urogenitaltraktes, hervorgerufen durch Pseudomonas, Escherichia coli, Proteus spp. (indolpositiv und indolnegativ), Klebsiella-Enterobacter-Serratia spp. Providencia, Citrobacter und Staphylococcus aureus (in Mischinfektionen mit gramnegativen Erregern).
- Infektionen des Gastrointestinaltraktes durch Pseudomonas, Klebsiella und Escherichia coli verursacht.
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, die durch Staphylococcus aureus, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella-Enterobacter spp. und Escherichia coli verursacht werden.
- sowie insbesondere auch bei infektionsgefährdeten Verbrennungen, Bakteriämie, Septikämie, Endocarditis (nur in Kombination mit β -Laktamantibiotika), Osteomyelitis und Peritonitis.

Die offiziellen Richtlinien zur geeigneten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

BIKLIN wird angewendet bei allen Altersgruppen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung oder intravenöse Anwendung nach Verdünnen.

Aminoglykosiden wie Amikacin sollten keine anderen Arzneimittel zugesetzt werden; die Verabreichung hat separat entsprechend der empfohlenen Dosis und auf dem empfohlenen Applikationsweg zu erfolgen.

Hinweise zur Verdünnung von BIKLIN siehe unter Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren:

Die empfohlene intramuskuläre oder intravenöse Dosierung für Erwachsene und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 mg/min) beträgt 15 mg/kg/Tag, welche entweder als einzelne Tagesdosis oder auf mehrere gleiche Dosen (z.B. 7,5 mg/kg alle 12 Stunden, oder 5 mg/kg alle 8 Stunden) aufgeteilt verabreicht wird.

Die tägliche Gesamtdosis darf 1,5 g nicht überschreiten. Bei Endocarditis und fiebrigen Neutropenie-Patienten sollte zweimal täglich dosiert werden, da für die einmal tägliche Dosierung keine ausreichenden Daten vorhanden sind.

Kinder von 4 Wochen bis 12 Jahren:

Die empfohlene intramuskuläre oder intravenöse (langsame intravenöse Infusion) Dosierung für Kinder mit normaler Nierenfunktion beträgt 15-20 mg/kg/Tag, welche entweder als einzelne Tagesdosis von 15-20 mg/kg oder, auf zwei Dosen aufgeteilt, 7,5 mg/kg alle 12 Stunden verabreicht wird.

Bei Endocarditis und fiebrigen Neutropenie-Patienten sollte zweimal täglich dosiert werden, da für die einmal tägliche Dosierung keine ausreichenden Daten vorhanden sind.

Neugeborene:

Initiale Dosis 10 mg/kg, dann 7,5 mg/kg alle 12 Stunden (siehe Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Frühgeborene:

Die empfohlene Dosis für Frühgeborene beträgt 7,5 mg/kg alle 12 Stunden (siehe Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Dosierung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre):

Bei älteren Patienten ist eine Einschränkung der Nierenfunktion zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Weitere Hinweise

Vor Beginn der Behandlung sollte das Gewicht des Patienten festgestellt werden, um die korrekte Dosierung zu berechnen.

Der Status der Nierenfunktion sollte durch Messung der Serum-Kreatinin-Konzentration oder durch Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance-Rate abgeschätzt werden. Der Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) ist für diesen Zweck weit weniger verlässlich. Während der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen eine Neubewertung der Nierenfunktion erfolgen.

Die Amikacin-Konzentration im Serum sollte so oft wie möglich gemessen werden, um adäquate, aber nicht zu exzessive Serumspiegel zu gewährleisten. Es ist wünschenswert, während der Therapie periodisch sowohl die Serum-Spitzenkonzentrationen als auch die Serum-Talkonzentrationen zu messen. Spitzenkonzentrationen (30-90 Minuten nach der Injektion) über 35 $\mu\text{g/ml}$ und Talkonzentrationen (kurz vor der nächsten Dosis) über 10 $\mu\text{g/ml}$ sollten vermieden werden. Die Dosierung sollte wie angezeigt angepasst werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann die Verabreichung der Dosis auch einmal täglich erfolgen; in diesem Fall kann die Serum-Spitzenkonzentration 35 $\mu\text{g/ml}$ übersteigen (siehe auch „Verabreichung als Einmaldosierung pro Tag“ und „Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion“).

a) Verabreichung von 2 bis 3 Einzeldosen pro Tag:

Die Dosis von Amikacin soll der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit der Erreger, der Nierenfunktion sowie dem Alter und dem Gewicht des Patienten angepasst werden. Die übliche Dosis

für Erwachsene beträgt 2 Mal täglich 500 mg Amikacin (entsprechend 10-15 mg/kg KG/die), bei lebensbedrohenden oder durch Pseudomonas verursachten Infektionen 3 Mal täglich 500 mg Amikacin (entsprechend 15-20 mg/kg KG/die).

Die Tagesdosis darf 1,5 g nur bei vitaler Indikation kurzfristig und unter ständiger Kontrolle des Patienten übersteigen. Eine Gesamtdosis von 1,5 g bei Erwachsenen darf nicht überschritten werden; andere Aminoglykoside sind entsprechend anzurechnen.

b) Verabreichung als Einmaldosierung pro Tag:

In vitro und in vivo Studien zeigten, dass die Aufnahme von Aminoglykosiden in die Nierenrinde limitiert ist. Daher wird bei kurzfristig hohen Serumkonzentrationen (nach einer einmaligen Tagesdosis) weniger Aminoglykosid in der Niere gespeichert als bei niedrigen, aber über lange Zeit bestehenden Serumspiegeln. Daher kann die für den Patienten errechnete Tagesdosis von Amikacin als Einmalgabe pro Tag verabreicht werden, die Serumkonzentration kann dabei 35 µg/ml übersteigen. Die Kombinationspartner werden nach den für sie üblichen Dosierungsschemata verabreicht. Der eindeutige Nachweis der klinischen Überlegenheit bzw. der geringeren Toxizität dieser Applikationsform konnte bisher noch nicht erbracht werden.

c) Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

ANMERKUNG: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance <50 ml/min) oder vermindertem glomerulären Filtrationsdruck wird Amikacin deutlich langsamer ausgeschieden. Daher sollte Amikacin zur Vermeidung einer Kumulation nicht als Einzeldosis verabreicht, sondern das Dosierungsintervall verlängert und/oder die Dosierung reduziert werden. Im Folgenden finden Sie Informationen zur Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die in der Regel zwei oder drei Tagesdosen erhalten, sollte nach Möglichkeit die Kontrolle der Amikacin-Serumkonzentrationen mittels geeigneter Analyseverfahren durchgeführt werden. Bei Niereninsuffizienz sollte die Dosisanpassung entweder durch Verlängerung des Dosierungsintervalls der normalen Dosierungen oder durch Dosisreduktion bei festgesetzten Dosierungsintervallen erfolgen.

Die Dosierungs-Schemata müssen stets in Verbindung mit einer sorgfältigen klinischen Überwachung des Patienten (inklusive Laboruntersuchungen) angewendet und nach Bedarf geändert werden, insbesondere wenn eine Dialyse durchgeführt wird.

Verlängertes Intervall:

Ist die Kreatinin-Clearance-Rate nicht verfügbar und der Zustand des Patienten stabil, kann das richtige Dosierungsintervall in Stunden für die normale Einzeldosis (7,5 mg/kg/KG, d.h. die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 2x täglich gegebene Dosis) durch Multiplikation des Serum-Kreatinin mit dem Faktor 9 berechnet werden (z.B. bei einer Serum-Kreatinin-Konzentration von 2 mg/100 ml sollte die Einzeldosis von 7,5 mg/kg/KG alle 18 h verabreicht werden).

Reduzierte Dosis bei fixen Intervallen:

Wird Patienten mit Nierenfunktionsstörungen BIKLIN in fixen Zeit-Intervallen verabreicht, muss die Dosis reduziert werden. Bei diesen Patienten sollten die Serum-Amikacin-Konzentration gemessen werden, um eine genaue Verabreichung zu gewährleisten und exzessive Serum-Konzentrationen zu vermeiden. Wenn eine Bestimmung der Serumkonzentration nicht möglich und der Zustand des Patienten stabil ist, sind Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance-Rate die am leichtesten verfügbaren Indikatoren für das Ausmaß der Nierenfunktionsstörung und die die daraus folgende Reduzierung der Dosis.

Die Initialdosis beträgt 7,5 mg/kg (dies ist die normale empfohlene Dosis bei Patienten mit normaler Nierenfunktion). Bei bekannter Kreatinin-Clearance-Rate wird die alle 12 h verabreichte Erhaltungsdosis nach der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{\text{Cl}_{\text{cr}} \text{ des Patienten} \times 7,5 \text{ mg Amikacin/kg/KG}}{\text{Cl}_{\text{cr}} \text{ Normwert}}$$

(Cl_{cr} = Kreatinin-Clearance-Rate gemessen in ml/min)

Eine alternative, grobe Methode zur Reduzierung der Dosis (bei Patienten, deren steady-state Serum-Kreatinin-Wert bekannt ist) bei Verabreichung in 12 h-Intervallen:

$$\frac{\text{normale Dosis (7,5 mg Amikacin/kg/KG)}}{\text{Serum-Kreatinin}}$$

Diese beiden Dosierungs-Schemata sollen nicht als starre Richtlinien gelten, sondern nur als eine Empfehlung bei der Dosierung, wenn die Messung der Serum-Amikacin-Konzentration nicht möglich ist.

Dauer der Anwendung

Bei i.v.-Verabreichung sollte die Lösung bei Erwachsenen über eine Zeitspanne von 30-60 Minuten infundiert werden. Bei Kindern ist die verwendete Flüssigkeitsmenge abhängig von der Menge, die vom Patienten toleriert wird. Die Flüssigkeitsmenge sollte ausreichend sein, um BIKLIN über eine Zeitspanne von 30 – 60 Minuten infundieren zu können. Bei Kleinkindern, Säuglingen bzw. Früh- und Neugeborenen sollte die Infusionsdauer 1-2 Stunden betragen.

Unter den empfohlenen Dosierungen sollten durch empfindliche Erreger verursachte Infektionen innerhalb von 24-48 Stunden auf die Therapie ansprechen. Tritt ein klinisches Ansprechen innerhalb von 3-5 Tagen nicht ein, sollte die Therapie abgebrochen werden und ein erneuter Empfindlichkeitstest des ursächlichen Erregers angezeigt. Gegebenenfalls sollte eine Alternativ-Therapie in Erwägung gezogen werden. Ein Versagen der Therapie kann durch die Resistenz des Organismus oder durch septische Foci, die eine chirurgische Drainage erfordern, bedingt sein.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 7-10 Tage. Bei allen Applikationswegen sollte die Tageshöchstdosis 15-20 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Wird eine längere Behandlung in Betracht gezogen, sollten nach Überprüfung der Notwendigkeit des Einsatzes von BIKLIN neben einer engmaschigen, möglichst täglichen Überprüfung der Nieren-, Gehör- und Vestibularisfunktion die Amikacin-Konzentrationen im Serum bestimmt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Aminoglykosid-Antibiotika.

Aufgrund der bekannten Kreuz-Sensibilitäten in dieser Wirkstoffklasse können eine Überempfindlichkeit oder ernsthafte toxische Reaktionen gegenüber Aminoglykosiden in der Vorgeschichte eine Kontraindikation gegenüber allen Aminoglykosiden darstellen.

Aufgrund des Gehaltes an Sulfid darf BIKLIN nicht bei Asthmatikern mit Sulfid-Überempfindlichkeit angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

BIKLIN enthält Natriummetabisulfit.

Natriummetabisulfit kann in seltenen Fällen bei empfindlichen Personen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Symptome und lebensbedrohende Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen), hervorrufen.

Sulfid-Überempfindlichkeit tritt allgemein selten auf, und ist häufiger bei Asthmatikern als bei Nichtasthmatikern.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen, Vorschädigung am Vestibularapparat oder an der Cochlea sowie nach einer unmittelbar vorausgegangenen Behandlung mit einem Aminoglykosid.

Aminoglykoside sollten bei Früh- und Neugeborenen nur mit Vorsicht angewendet werden, da bei diesen Patienten die Nierenfunktion noch nicht ausgereift ist und es dadurch zu einer Verlängerung der Serum-Halbwertszeit kommen kann.

Neuromuskuläre Toxizität

Neuromuskuläre Blockade und Atemlähmung sind nach parenteraler Injektion, topischer Instillation (wie orthopädischer und abdomineller Irrigation, oder bei lokaler Empyem-Behandlung) oder nach oraler Gabe von Aminoglykosiden berichtet worden. Die Gefahr einer Atemlähmung bei Gabe von Aminoglykosiden unabhängig von der Verabreichungsart sollte beachtet werden, besonders bei Patienten, die Anästhetika oder neuromuskuläre Blocker erhalten (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Antidot bei neuromuskulärer Blockade: Zufuhr von Kalzium in ionisierter Form (zum Aufheben der Atemlähmung) und Neostigmin. Eventuell ist eine mechanische Beatmung notwendig. Bei tierexperimentellen Untersuchungen fanden sich nach der Verabreichung hoher Amikacin-Dosen neuromuskuläre Blockaden und Myoparalyse.

Aminoglykoside sollten bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie Myasthenia gravis oder Morbus Parkinson nur mit Vorsicht angewendet werden, da es aufgrund der Curare-ähnlichen Wirkung auf die neuromuskuläre Verbindung zu einer Verstärkung der Muskelschwäche kommen kann.

Nephrotoxizität und Ototoxizität

Amikacin ist potentiell nephrotoxisch und ototoxisch, daher müssen die Patienten klinisch sorgfältig überwacht werden.

Über die Sicherheit einer Behandlungsdauer über 14 Tage hinaus ist nichts bekannt.

Neurotoxizität, manifestiert als vestibuläre und/oder bilaterale Ototoxizität, kann bei mit Aminoglykosiden behandelten Patienten auftreten.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und bei Patienten, deren Therapie 5-7 Tage über die durchschnittliche Therapiedauer hinausgeht (auch gesunde Patienten), ist das Risiko einer Aminoglykosid-induzierten Ototoxizität und Nephrotoxizität erhöht.

Ototoxizität:

Audiometrisch nachweisbare Abnahme akustischer Wahrnehmungen im hohen Frequenzbereich tritt zuerst auf. Schwindel kann ein Hinweis auf eine vestibuläre Störung sein. Andere Manifestationen der Neurotoxizität beinhalten Gefühllosigkeit, Kribbeln der Haut, Muskelzuckungen und Muskelkrämpfe. Bei ersten Anzeichen von Hör- und/oder Gleichgewichtsstörungen ist die Therapie mit BIKLIN daher abzubrechen.

Das Risiko einer Ototoxizität aufgrund von Aminoglykosiden steigt mit dem Grad der Exposition entweder durch durchgehend hohe Serum-Spitzenkonzentrationen oder hohe Serum-Talkonzentrationen. Patienten, die Gehör- oder Vestibularisschäden entwickeln, haben während der Therapie möglicherweise keine Symptome, die sie vor der Schädigung des Hör- und Gleichgewichtsnervs warnen und es kann nach Absetzen der Therapie zur totalen und irreversiblen bilateralen Taubheit oder zu behinderndem Schwindel kommen. Aminoglykosid-induzierte Ototoxizität ist üblicherweise irreversibel.

Nephrotoxizität:

Das Risiko einer Nephrotoxizität ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten, die hohe Dosierungen erhalten oder länger mit dem Medikament behandelt werden, erhöht. Störungen der Nierenfunktion und des Gleichgewichtsnervs sollten genau beobachtet werden,

insbesondere zu Beginn der Therapie bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenfunktionsstörung, aber auch bei Patienten deren Nierenfunktion zu Beginn normal ist, die jedoch während der Therapie Symptome einer Nierenfunktionsstörung entwickeln.

Bei Hinweisen auf Ototoxizität (Benommenheit, Schwindel, Tinnitus, Ohrensausen und Gehörverlust) und Nephrotoxizität muss die Behandlung abgebrochen, oder die Dosis angepasst werden.

Die Aminoglykosid-Inaktivierung ist nur bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion klinisch signifikant (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). 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 Gefrierschrank oder Zugabe von Beta-Laktamase).

Topisch applizierte Aminoglykoside werden rasch und fast vollständig absorbiert, mit Ausnahme der Harnblase im Zusammenhang mit chirurgischen Verfahren. Nach Spülung von sowohl kleinen als auch großen Operations-Feldern mit einer Aminoglykosid-Zubereitung wurde von irreversiblen Gehörverlust, Nierenversagen und Tod aufgrund von neuromuskulärer Blockade berichtet.

Zur Vermeidung toxischer Nebenwirkungen sollen folgende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden:

- Engmaschige Überwachung der Nierenfunktion sowie der Funktion des 8. Cranialnervs, besonders bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz (insbesondere bei älteren Patienten) sowie jenen Patienten, bei denen im Laufe der Therapie nach anfänglicher normaler Nierenfunktion Anzeichen einer renalen Dysfunktion auftreten: vor Beginn, täglich während der Therapie, sowie nach der Therapie. Die Konzentration von Amikacin im Serum soll - wenn möglich - überwacht werden, um potentiell toxische Level zu vermeiden. Eine Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“) und Überprüfung der Therapie ist empfehlenswert sobald Symptome renaler Dysfunktion, wie Oligurie, Albuminurie, erhöhte Werte an Serumharnstoff oder Kreatinin, verminderte Kreatinin-clearance und vermindertes spezifisches Gewicht des Urins, Auftreten von Harnzylindern sowie von weißen und roten Blutzellen vorliegen. Ältere Patienten können eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, die sich nicht durch Routine-Tests wie Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) oder Serum-Kreatinin nachweisen lässt. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance ist hier hilfreich.– Gewährleistung ausreichender Hydratation und Urinproduktion zur Vermeidung einer chemischen Irritation der Nierentubuli, da Amikacin in Abhängigkeit von der Dosierung und Dauer der Behandlung in der Niere akkumuliert werden kann. Tritt Azotämie auf oder kommt es zu einer progressiven Abnahme des Harnvolumens, muss die Therapie abgebrochen werden.
- Dosierung streng nach Kreatinin- bzw. Inulin-Clearance.
- Überwachung von Hör- und Gleichgewichtsfunktion, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder wenn eine Therapiedauer von mehr als 10 Tagen erwartet wird. In allen Fällen tägliches Nachfragen nach Ohrensausen, Hörstörungen, Schwindel. Wiederholte Audiogramme sollten bei allen Patienten, die alt genug sind, angefertigt werden, speziell bei Hochrisiko-Patienten.
- Bei vorausgegangener Behandlung mit anderen Aminoglykosiden ein 3-wöchiges therapiefreies Intervall einhalten, falls möglich.
- Am 2., zumindest am 3. Tag sollten die Amikacin-Konzentrationen im Serum bestimmt werden, um potentiell toxische Serum-Konzentrationen zu vermeiden.
- Überwachung von Blutbild und Leberfunktion vor, während und nach der Therapie.
- Möglichst keine gleichzeitige oder sequentielle Gabe anderer potentiell neuro-, oto- oder nephrotoxischer Substanzen (systemisch, oral oder topisch). Weitere Toxizitätsrisiken sind fortgeschrittenes Alter und Flüssigkeitsmangel.– Bei einer kombinierten Anwendung von BIKLIN mit anderen antibakteriellen Substanzen dürfen diese nicht in Spritzen, Infusionsflaschen und Infusionsgeräten vermischt werden, da es sonst zu Wirkungsverlusten kommen kann. Jedes Präparat sollte separat gemäß der entsprechenden Applikationsart und Dosierung verabreicht werden.

- Längerandauernde Antibiotika-Anwendung kann gelegentlich ein Überwuchern resistenter Keime nach sich ziehen. Der Patient ist diesbezüglich ständig zu überwachen. Sollte während der Behandlung eine Superinfektion auftreten, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.
- Bei Injektion von Amikacin direkt ins Auge wurden Makulopathien beobachtet, die gelegentlich zu völligem Verlust des Sehvermögens führten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nephrotoxizität und Ototoxizität

Bei gleichzeitiger und/oder aufeinanderfolgender Gabe (sowohl systemisch als auch topisch) von neuro-, nephro- oder ototoxischen Substanzen wie Cephalosporinen (Cefaloridin), Polymyxinen (Polymyxin B), Amphotericin B, Cyclosporin, Tacrolimus, Bacitracin, Viomycin, Colistin, Vancomycin, Zytostatika (Cisplatin) und anderen Aminoglykosiden (Paromycin) kann es zur Addition der toxischen Wirkungen kommen.

Bei gleichzeitiger parenteraler Verabreichung von Aminoglykosid-Antibiotika und Cephalosporinen wurde über erhöhte Nephrotoxizität berichtet.

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

Das Ototoxizitätsrisiko wird erhöht, wenn Amikacin zusammen mit stark wirksamen Diuretika wie Etacrynsäure oder Furosemid verabreicht wird, da diese selbst potentiell ototoxisch sind. Vor allem bei intravenöser Anwendung können die Diuretika die Toxizität der Aminoglykoside durch eine Veränderung der antibiotischen Serum- und Gewebekonzentration verstärken.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität und mögliche Ototoxizität, wenn Aminoglykoside gleichzeitig mit Platinverbindungen verabreicht werden.

Neuromuskuläre Blockade und Atemlähmung

Die Gefahr einer Atemlähmung bei Gabe von Aminoglykosiden unabhängig von der Verabreichungsart sollte beachtet werden, besonders bei Patienten, die Inhalationsnarkotika (z.B. Äther, Halothan), Muskelrelaxantien bzw. curareartige Arzneimittel (wie Tubocurarin, Succinylcholin, Decamethonium, Atracurium, Rocuronium, Vecuronium), Procainamid oder massive Transfusionen mit Citrat-antikoaguliertem Blut erhalten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien muss darauf geachtet werden, dass Aminoglykosid-Antibiotika die Wirkung potenzieren können; Antidot: Zufuhr von Kalzium in ionisierter Form (zum Aufheben der Atemlähmung) und Neostigmin. Eventuell ist eine mechanische Beatmung notwendig. Bei tierexperimentellen Untersuchungen fanden sich nach der Verabreichung hoher Amikacin-Dosen neuromuskuläre Blockaden und Myoparalyse.

Weitere Wechselwirkungen

In-vitro-Experimente zeigen, dass eine Mischung von Aminoglykosiden mit Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) zu signifikanter gegenseitiger Inaktivierung führen kann. Die Serum-Aktivität 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 (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Bei gemeinsamer Verabreichung von Aminoglykosiden mit Bisphosphonaten besteht ein erhöhtes Hypokalzämierisiko.

Begleitend verabreichtes Thiamin (Vitamin B1) kann durch den reaktiven Natriumbisulfit-Bestandteil der Amikacinsulfat-Formulierung zerstört werden.

Indomethazin kann bei Neugeborenen die Amikacin-Plasmakonzentration erhöhen.

Sulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Von Mischungen mit anderen Arzneimitteln (außer den in Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ angegebenen) ist daher abzusehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Verwendung von Aminoglykosiden während der Schwangerschaft sind nur eingeschränkt Daten verfügbar. Aminoglykoside können die Entwicklung des Embryo/Fetus im Mutterleib beeinträchtigen. Amikacin überschreitet die Plazentaschranke und es gab viele Berichte von totaler, irreversibler, bilateraler angeborener Taubheit bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Streptomycin behandelt wurden.

Obwohl Nebenwirkungen am ungeborenen Kind oder des Neugeborenen bei Schwangeren, die mit anderen Aminoglykosiden behandelt worden waren, nicht berichtet wurden, besteht ein Schädigungspotential. In Reproduktionstoxizitäts-Studien an Mäusen und Ratten wurden keine Wirkungen auf die Fertilität oder fötale Toxizität berichtet.

Wird eine schwangere Patientin behandelt, oder tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so sollte eine medizinische Beratung über das Risiko von schädigenden Wirkungen auf den Fötus erfolgen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amikacin in die Muttermilch übertritt. Es sollte die Entscheidung getroffen werden, entweder mit dem Stillen oder aber mit der Therapie aufzuhören.

Amikacin sollte bei Schwangeren und Neugeborenen nur bei klarer Indikation und unter medizinischer Überwachung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Fertilität

In Reproduktionsstudien an Mäusen und Ratten konnte keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Amikacin nachgewiesen werden. Klinische Studien liegen nicht vor.

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

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) kann jedoch gegebenenfalls die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Alle Aminoglykoside haben ein oto-, nephro- und neurotoxisches Potential.

Das Risiko dieser Nebenwirkungen ist bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosen erhalten oder deren Therapie verlängert wird und bei Patienten, die mit anderen ototoxischen- oder nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden, größer (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (MedDRA-Konvention) und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

System Organ Klasse	Häufigkeit	MedDra Term
<i>Infektionen und parasitäre</i>	Gelegentlich	Superinfektion oder Kolonisation mit

<i>Erkrankungen</i>		resistenten Keimen oder Sprosspilzen ^a .
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Selten	Anämie, Eosinophilie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Nicht bekannt	Anaphylaktische Antwort (Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock und Anaphylaktische Reaktion), Überempfindlichkeit
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten	Hypomagnesämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Nicht bekannt	Paralyse ^a
	Selten	Tremor ^a , Parästhesie ^a , Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen ^a ,
<i>Augenerkrankungen</i>	Selten	Blindheit ^{**} , retinaler Infarkt ^{**}
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Häufig	Tinnitus ^a , Hypoakusis ^a , cochleare Schädigung
	Nicht bekannt	Taubheit ^a , sensorische Taubheit ^a
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Selten	Hypotonie, Thrombophlebitis
<i>Erkrankungen der Atemwege des Brusttraums und Mediastinums</i>	Nicht bekannt	Apnoe, Bronchospasmus
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Gelegentlich	Rash
	Selten	Pruritus, Urticaria
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Selten	Arthralgie, Muskelzuckung ^a
<i>Erkrankungen der Niere und Harnwege*</i>	Häufig	Nephrotoxizität, Oligurie ^a , Erhöhung des Serumkreatinins ^a , Albuminurie ^a , Azotämie ^a , rote Blutkörperchen im Urin ^a , weiße Blutkörperchen im Urin ^a , Zellen im Urin ^a
	Nicht bekannt	Akutes Nierenversagen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Selten	Fieber
	Nicht bekannt	Schmerzen an der Injektionsstelle ^{**}
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Selten	Anstieg von Leberenzymen im Plasma (SGOT, SGPT, LDH, alkalische Phosphatase und Bilirubin)
<i>Herzkrankungen</i>	Selten	Tachykardie und Myokarditis
<p>* Änderungen der Nierenfunktion sind üblicherweise mit Beendigung der Therapie reversibel. ** Amikacin ist nicht für die Verabreichung in den Glaskörper gedacht. Bei Injektion von Amikacin direkt ins Auge wurden Makulopathien beobachtet, die gelegentlich zu völligem Verlust des Sehvermögens führten</p> <p>^a Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“</p>		

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotoxizität äußert sich als gesteigerte Exkretion von Tubulusepithelien, Zylindrurie, Zunahme der β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung, Enzymurie (z.B. Alaninaminopeptidase, Glutamintransferase, β -Galaktosidase, N-Acetyl-Glukosaminidase), Azotämie, Abnahme der Urinosmolarität, Anstieg des Blutharnstoffstickstoffes und des Serumkreatinins, Abnahme der Kreatinin-Clearance. Bei leichteren Irritationen (Albumin, Erythrozyten, Leukozyten oder Zylinder im Urin) sollte die Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Nach Absetzen des Arzneimittels ist die Beeinträchtigung der Nierenfunktion für gewöhnlich reversibel.

Wie bei allen Aminoglykosiden gab es auch nach der Zulassung von Amikacin Berichte von Nephrotoxizität und akutem Nierenversagen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Ototoxische Reaktionen auf den 8. Cranialnerv treten bei ca. 0,5 - 5% der behandelten Patienten auf. Dabei kann die Vestibularis- oder die Cochlearisfunktion betroffen sein (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Unter der Therapie mit Amikacin ist insbesondere auf cochleare Schädigungen zu achten. Diese äußern sich als Ohrensausen, Druckgefühl in den Ohren und zunächst nur als audiometrisch nachweisbare Abnahme akustischer Wahrnehmungen im hohen Frequenzbereich (> 4000 Hertz) oberhalb des Sprachbereiches. Die Hörstörungen können sich aber trotz Absetzen des Aminoglykosids bis hin zur völligen, irreversiblen Taubheit entwickeln. Vestibuläre Störungen zeigen sich in Initialsymptomen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Bei der klinischen Untersuchung wird meist ein Nystagmus festgestellt.

Bei ersten Anzeichen von Hör- bzw. Gleichgewichtsstörungen ist die Therapie mit BIKLIN abzubrechen.

Erkrankungen des Nervensystems

Neuromuskuläre Blockaden:

Diese sind unter der Therapie mit Aminoglykosiden bei Beachtung besonderer Risiken sehr selten. Zum Auftreten einer neuromuskulären Blockade, die bis zum Atemstillstand führen kann, kann es insbesondere bei intrapleuraler oder intraperitonealer Gabe kommen. Verstärkt werden die neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside durch Inhalationsnarkotika oder Muskelrelaxantien bzw. curareartige Arzneimittel. Besonders gefährdet sind Patienten mit Myasthenia gravis. Die Atemlähmung erfordert künstliche Beatmung. Außerdem wird als Gegenmaßnahme die Applikation von Kalium-Salzen empfohlen.

Erkrankungen des Immunsystems

Aufgrund des Gehaltes an Sulfid kann es im Einzelfall, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können. Diese Reaktionen können individuell sehr unterschiedlich verlaufen und auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Inst. Pharmakovigilanz
 Traisengasse 5
 AT-1200 WIEN
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Vordergründige Gefahr bei Überdosierung ist eine potenziell nephro-, oto- und neurotoxische (neuromuskuläre Blockade) Wirkung. Eine neuromuskuläre Blockade mit Atemlähmung ist entsprechend zu behandeln, inklusive der Gabe von Kalzium in ionisierter Form (z.B. als Gluconat oder Lactobionat in 10-20%iger Lösung) (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Bei Überdosierung oder toxischen Reaktionen kann Amikacin sowohl durch Peritoneal-, als auch durch Hämodialyse entfernt werden. Fortlaufende arteriovenöse Hämofiltration führt ebenfalls zu einer Reduktion von Amikacin. Bei Neugeborenen kann eine Austauschtransfusion in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Aminoglykosid-Antibiotika

ATC-Code: J01GB06

Amikacin ist ein von Kanamycin abgeleitetes semisynthetisches Aminoglykosid-Antibiotikum.

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 vom 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.

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
Enterobacteriaceae	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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> 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 epidermis</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>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o 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 cystischer Fibrose beträgt die Resistenzrate $\geq 10\%$.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intramuskulärer Injektion wird Amikacin lokal gut toleriert und schnell resorbiert. Nach einer Gabe von 250 mg Amikacin i.m. werden innerhalb einer Stunde Serumspitzenkonzentrationen von durchschnittlich 11 µg/ml, bei Gabe von 500 mg Amikacin 21 µg/ml erreicht. Bei i.v.-Kurzinfusion von 500 mg Amikacin erreicht man Serumkonzentrationen von durchschnittlich 38 µg/ml (Infusionsende). Nach 1 Stunde waren noch 18 µg/ml nachweisbar. Bei älteren Patienten (mittlere Kreatininclearance von 64 ml/min) betragen nach einer 30-minütigen Infusion von 15 mg/kg die Blutspiegelwerte 55 µg/ml, nach 12 Stunden 5,4 µg/ml und nach 24 Stunden 1,3 µg/ml.

Die Halbwertszeit im Serum beträgt bei normaler Nierenfunktion 2,4 Stunden, bei einem durchschnittlichen Verteilungsvolumen von 24 Litern und ca. 28% des Körpergewichts. Die Plasmaeiweißbindung reicht von 0-11%. Die durchschnittliche Serum Clearance Rate liegt bei 100 ml/min; die renale Clearance Rate bei normaler Nierenfunktion beträgt 94 ml/min. Amikacin wird nicht metabolisiert und fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Bei normaler

Nierenfunktion werden innerhalb der ersten 8 Stunden etwa 91% und innerhalb 24 Stunden 98% der i.m. verabreichten Dosis mit dem Urin in aktiver Form ausgeschieden.

Amikacin ist sowohl durch Peritonealdialyse, als auch durch Hämodialyse entfernbare. Durch Peritonealdialyse (Patienten ohne Infektion) konnten innerhalb von 8-12 Std. ca. 20% der verabreichten Amikacin-Dosis entfernt werden. Die Hämodialyse ist wesentlich effektiver. Je nach Dialysemethode wurde innerhalb von 4 Std. entweder 50% (Streubreite 29-81%!) oder innerhalb von 8 Std. 40-80% der verabreichten Dosis entfernt.

Erfahrungen bei Kindern

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

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

In einer einzelnen 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

Es wurden keine Langzeitstudien zur Evaluierung des karzinogenen oder mutagenen Potentials durchgeführt. In Studien an Ratten wurde gezeigt, dass Tagesdosen bis zum 10fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis keine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit hervorriefen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (E223)
Natriumcitrat
Verdünnte Schwefelsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Aminoglykoside wie Amikacin dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, sondern müssen separat verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zur einmaligen Entnahme bestimmt. Restmengen sind zu verwerfen.

Nach Verdünnung:

Die Infusionslösung ist unmittelbar nach Verdünnung zu verabreichen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus muss das Produkt sofort verwendet werden, wenn durch die Art der Verdünnung das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei nicht sofortiger Verwendung liegt die Verantwortung für die Art und Dauer der Lagerung im Bereich des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung (Durchstechflaschen im Umkarton) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I Ph.Eur.), mit einem Stopfen aus Brombutylkautschuk, Aluminiumbördelkappe mit Schnapdeckel.

Packungsgrößen:
5 x 2 ml, 25 x 2 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Vor der Anwendung ist BIKLIN wie alle Parenteralia auf Partikel und Verfärbung zu überprüfen. Es sollen nur klare Lösungen, die höchstens schwach gelb gefärbt sind, verwendet werden. Eine schwach gelb gefärbte Lösung ist kein Indikator für eine verminderte Wirksamkeit.

Aufgrund der potentiellen Toxizität der Aminoglykoside sind fixe Dosierungs-Schemata, die nicht auf dem Körpergewicht basieren, nicht empfohlen. Im Gegenteil, es ist essentiell die Dosierung den Bedürfnissen des Patienten anzupassen.

Zur intravenösen Infusion wird BIKLIN in der errechneten Dosierung in 100 ml oder 200 ml steriler Infusionslösung gegeben. Die Lösung wird Erwachsenen in einer 30- bis 60-minütigen Infusion verabreicht. Zur Dosierung bei Erwachsenen und Kindern siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.

Geeignete Lösungsmittel für die intravenöse Infusion sind:

- 0,9%ige NaCl - Lösung für Infusionszwecke
- 5%ige Glukoselösung für Infusionszwecke
- Laevulose 10%
- Ringer-Laktat-Lösung mit und ohne 5% Glukose
- 5%ige Glukoselösung mit 0,2% NaCl-Lösung.

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

Aminoglykoside dürfen nicht mit anderen Medikamenten gemischt werden. Jedes Arzneimittel sollte separat gemäß der entsprechenden Applikationsart und Dosierung verabreicht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1200 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16.299

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. August 1978

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2013

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten (NR).