1. Bezeichnung des Arzneimittels

Kanamycin-POS 6,2 mg/ml Augentropfen

Kanamycin-POS 6,2 mg/g Augensalbe

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält:
Kanamycinmonosulfat (Ph. Eur.)
6,2 mg (entspr. 5 mg Kanamycin)

Enthält Borsäure und Natriumtetraborat 10 H_2O.

1 g Augensalbe enthält
Kanamycinmonosulfat (Ph. Eur.)
6,2 mg (entspr. 5,0 mg Kanamycin)

Enthält Wollwachs.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen
Augensalbe

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale Therapie von bakteriellen Infektionen der Lid-, Binde- und Hornhaut durch Kanamycin-empfindliche Keime.

Bei Wunden des äußeren Auges, Verätzungen und Verletzungen und nach operativen Eingriffen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Augentropfen:
Mehrmals täglich (alle 2 bis 3 Stunden) 1 Tropfen in den Bindehautsack eintropfen.

Augensalbe:
Mehrmals täglich (tagsüber alle 3 bis 4 Stunden) und zur Nacht einen Salbenstrang von ca. 1 cm Länge in den Konjunktivalsack einbringen.

Art der Anwendung
Zur Anwendung am Auge.

In Abständen, abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes, soll die Wirksamkeit kontrolliert und über die Fortsetzung oder Änderung der Therapie entschieden werden. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Nach 5 - 7 Tagen ist die Infektion normalerweise abgeklungen.

Die Behandlung sollte dann noch zusätzlich für 2 - 3 Tage fortgesetzt werden.

Nur in begründeten Fällen darf die Anwendungsdauer 14 Tage überschreiten.

Augentropfen und Augensalbe sollten grundsätzlich so angewendet werden, dass ein Kontakt des Tropfers bzw. der Tubenspitze mit Auge oder Gesichtshaut vermieden wird.

Kinder
Es gibt ausreichende Erfahrungen bei Kindern, klinische Studien liegen nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine mögliche Parallelallergie mit anderen Aminoglykosiden ist zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Anwendung von Kanamycin-POS 6,2 mg/g Augensalbe, sollten keine Kontaktlinsen getragen werden.

Wenn trotz der bestehenden Augenerkrankung ärztlicherseits keine Bedenken gegen das Tragen von Kontaktlinsen bestehen, sollten die Kontaktlinsen vor der Anwendung von Kanamycin-POS 6,2 mg/ml Augentropfen vom Auge genommen werden und erst ca. 20 Minuten nach Applikation der Augentropfen wieder eingesetzt werden.

Augensalbe:
Wollwachs kann örtlich begrenzte Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Kinder und Jugendliche
Kanamycin-POS 6,2 mg/ml Augentropfen sollte bei einem Kind unter 2 Jahren nicht ohne ärztlichen Rat angewendet werden, da es Bor enthält und später die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei lokaler Therapie in der empfohlenen Dosierung sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kaum zu erwarten. Erreichen relevanter systemischer Konzentrationen von Kanamycin kann zu folgenden Wechselwirkungen führen:

- Verstärkung der nephrotoxischen Wirkung von Methoxyfluran, Cephalosporinen und Schleifendiuretika (Furosemid, Etacrynsäure), Verstärkung der ototoxischen Wirkung anderer ototoxischer Arzneimittel, wie z. B. der Schleifendiuretika,
- Verstärkung der neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften von Muskelrelaxantien ((-)-Tubocurarin, Suxamethonium, Pancuronium) und Ether.
- Kanamycin kann in Lösung durch Betalactam-Antibiotika inaktiviert werden.

Hinweis: Wenn andere topische Augenarzneimittel zur gleichen Zeit angewendet werden, sollte zwischen der Applikation ein zeitlicher Abstand von etwa 15 Minuten eingehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kanamycin durchdringt die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen. Von 391 Frauen, die während der Schwangerschaft 50 mg/kg KG Kanamycin über einen längeren Zeitraum eingenommen hatten, zeigten sich bei 9 Kindern (2,3 %) Gehörverluste. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Kanamycin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei lokaler Anwendung von Kanamycin-POS am Auge sind jedoch die angewandten Mengen und die systemische Verfügbarkeit gering. Schäden für das Kind sind nicht zu erwarten.

Kanamycin geht in die Muttermilch über. Aufgrund der lokalen Anwendung am Auge ist jedoch mit einer geringen systemischen Verfügbarkeit zu rechnen. Die orale Aufnahme von Kanamycin durch den Säugling ist zudem sehr gering. Kanamycin-POS kann während der Stillzeit angewendet werden.

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

Nach der Anwendung von Kanamycin-POS 6,2 mg/g Augensalbe kommt es infolge des Salbenfilms auf der Hornhaut vorübergehend zu Schleiersehen, wodurch das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr, beim Bedienen von Maschinen oder beim Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1000 bis <1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Selten treten Überempfindlichkeitsreaktionen (Fieber, Pruritus, Exanthem, Eosinophilie, Angioödem, Kontaktdermatitis oder Urtikaria) auf, wodurch ein Absetzen des Präparates erforderlich werden kann.
Wachstum von resistenten Erregern ist möglich. Entsprechend anderen Antibiotika kann bei längerem Gebrauch eine zusätzliche Infektion mit nicht-kanamycinempfindlichen Erregern auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Ophthalmika/Antibiotikum
ATC-Code: S01AA24

Kanamycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Kanamycin A, B und C dar, enthält aber hauptsächlich Kanamycin A.

Wirkungsweise
Der Wirkungsmechanismus von Kanamycin 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 Konzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen
Eine Resistenz gegenüber Kanamycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatischen Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen in den letzten Jahren zunehmend als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Kanamycin mit Neomycin und eine partielle Kreuzresistenz mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

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

CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 16 mg/l	≥ 64 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 16 mg/l	≥ 64 mg/l

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 Kanamycin 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 Kanamycin anzustreben.
Die unten angegebenen Informationen stammen im Wesentlichen aus einer aktuellen Resistenztestungsstudie mit 1.391 Isolaten okulären Ursprungs (überwiegend externe Abstriche) aus 31 deutschen Zentren. Den Angaben liegen die o.g. Grenzwerte für die systemische Anwendung zugrunde. Bei lokaler Anwendung von Kanamycin am Auge werden lokal (meist) deutlich höhere Konzentrationen des Antibiotikums als bei der systemischen Anwendung erreicht, so dass eine klinische Wirksamkeit in den zugelassenen Indikationen auch bei Erregern gegeben sein kann, die in der in vitro Resistenzbestimmung als resistent definiert wurden. Dies gilt z.B. für Streptokokken und Enterokokken.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Acinetobacter lwoffii
Haemophilus influenzae
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae °
Proteus mirabilis
Serratia marcescens
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Staphylococcus epidermidis
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Klebsiella oxytoca
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus spp.
Streptococcus spp.
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptoniphilus spp.
Peptostreptococcus spp.
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Kanamycin ist die enterale Resorption nach oraler bzw. rektaler Gabe gering. Kanamycin wird im Darm inaktiviert. Die enterale Resorption kann erhöht sein bei bakterieller Dysenterie. Dies gilt auch für andere lokale entzündliche Prozesse, z. B. am Auge.

Kanamycin folgt nach parenteraler Gabe einer dosisunabhängigen Kinetik. Nach intramuskulärer Gabe wird es innerhalb von 1,5 Stunden nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Plasmaeiweißbindung liegt unter 10 %.

Das Verteilungsvolumen von Kanamycin beträgt 0,28 l/kg, das entspricht dem extrazellulären Flüssigkeitsraum. Kanamycin penetriert kaum in das Zentralnervensystem, die Konzentration erreicht dort weniger als 10 % der Plasmawerte. Auch die Penetration in das Auge ist bei systemischer Applikation schlecht. Kanamycin durchdringt die Plazentaschranke und kumuliert im fötalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Kanamycin nach wiederholter subkonjunktivaler Injektion einer 1%igen Lösung in Cornea, Kammerwasser und Linse in Konzentrationen von 1 bis 15 µg/ml messbar ist. Im Glaskörper tritt Kanamycin nicht in messbaren Konzentrationen auf. Nach lokaler Anwendung von Augensalbe ergeben sich im Kammerwasser bis zu 20, im Glaskörper 0-50 µg/ml Kanamycin. Nach 10 bis 20 mg Kanamycinsulfat subkonjunktival lassen sich beim Kaninchen keine Serumkonzentratioen nachweisen. In-vivo-Untersuchungen erbrachten den Beweis, dass Kanamycin bis zu 170 Tagen dort nachweisbar sein kann.

Systemische Wirkungen sind bei lokaler Anwendung von Kanamycin nicht zu erwarten.

Nach oraler Gabe von 4 bis 8 g ist beim Menschen maximal eine Serumkonzentration von 5 mg/l anzutreffen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass 750 µg intravitreal symptomlos vertragen werden. Im Bereich von 1 bis 6 mg treten dann Katarakt-bildungen,
Iritis und Retinadegeneration in Erscheinung. Bei 30 mg/ml (das 6-fache der therapeutischen Konzentration) wurde beim Kaninchen eine um ca. 40 % verminderte Heilungsrate am Epithel der Cornea beobachtet.

Die Elimination von Kanamycin erfolgt in unveränderter Form über die Niere, bei Nierengesunden zu mehr als 80 % innerhalb der ersten 24 Stunden. Die Konzentrationen im Urin können das 10 – 100-fache der Serumkonzentrationen betragen. Noch 10 - 20 Tage nach der letzten Verabreichung kann Kanamycin im Urin nachgewiesen werden.

Die Halbwertszeit von Kanamycin im Serum beträgt 2,4 Stunden, die Halbwertszeit der gewebe-gebundenen Anteile liegt bei 30-700 Stunden. Die Elimination ist bei Erwachsenen und Kindern über 6 Monate gleich. Zwischen der Plasmakonzentration von Kreatinin und der Halbwertszeit von Kanamycin besteht ein lineares Verhältnis. Bei nieren-insuffizienten Patienten sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert (bei 48 Stunden alten Neugeborenen 13,6 bis 23,1 Stunden).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität
Tierexperimentell führt Kanamycin in hohen Dosen zum Tod durch Atemlähmung infolge neuromuskulärer Blockade. Kanamycin zeigte in verschiedenen Tierspezies nephrotoxische und ototoxische (cochlear und vestibulär) Wirkungen. Bei Mäusen liegt die LD_{50} bei intravenöser Applikation zwischen 132 und 280 mg/kg Körpergewicht. Die Organtoxizität (cochlear und vestibulär) entsteht bei Überdosis und zu langer Therapie sowie bei älteren Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit potentiell ototoxischer Begleitmedikation. Die klinische Ototoxizitätsdosis für Kanamycin liegt bei 14 g. Eine neuromuskuläre Blockade durch Kanamycin wurde beim Menschen meist nach intrapleuraler oder intraperitonealer Instillation beobachtet.

b) Chronische Toxizität
Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen nicht vor.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
In bisherigen Untersuchungen zeigte Kanamycin keine mutagenen Wirkungen. Langzeitstudien zur Überprüfung eines kanzeroge-

nen Potentials liegen nicht vor. Kanamycin in einer Dosis von 400 mg/kg KG über 10 Tage zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation verabreicht rief in Meerschweinchen eine transplazentare Ototoxizität hervor. Bei Ratten zeigte Kanamycin vor dem achten postnatalen Tag eine schwache Ototoxizität, danach entwickelte sich eine starke Ototoxizität.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kanamycin-POS 6,2 mg/ml Augentropfen:
Borsäure; Natriumtetraborat 10 H_2O; Wasser für Injektionszwecke

Kanamycin-POS 6,2 mg/g Augensalbe:
Weißes Vaselin; dickflüssiges Paraffin; Wollwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Augentropfen: Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.
Augensalbe: Die Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Kanamycin-POS ist nach Anbruch nur 4 Wochen verwendbar.

Kanamycin-POS soll nach Ablauf des Verfalldatums (siehe Umkarton oder Etikett/Tube) nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kanamycin-POS 6,2 mg/ml Augentropfen: Tropfflasche mit Schraubdeckel, beides aus Polyethylen.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:
Faltschachtel mit 1 Tropfflasche zu 5 ml.

Das Abfüllen von 5 ml Kanamycin-POS 6,2 mg/ml Augentropfen in 10 ml Tropfflaschen geschieht aus produktionstechnischen Gründen. Die Sicherheitsverschlusskappe garantiert die Unversehrtheit des Präparates.

Kanamycin-POS 6,2 mg/g Augensalbe:
Tube aus Aluminium mit Schraubverschluss aus Polyethylen.
Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:
Faltschachtel mit 1 Tube zu 2,5 g

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

URSAPHARM Arzneimittel GmbH
Industriestraße 35
D-66129 Saarbrücken
Telefon: (0 68 05) 92 92-0
Telefax:
Med.-Wiss. Abteilung (0 68 05) 92 92-87
Vertrieb (0 68 05) 92 92-222

8. Zulassungsnummer

Kanamycin-POS 6,2 mg/ml Augentropfen: 6008651.00.01
Kanamycin-POS 6,2 mg/g Augen-salbe: 6008651.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. September 2003

10. Stand der Information

Januar 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig