

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Amikacin Kabi 5 mg/mL rastvor za infuziju

INN: amikacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za infuziju sadrži 5 mg amikacina (u obliku amikacin sulfata).

Jedna boca od 100 mL sadrži 500 mg amikacina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Jedan mL rastvora za infuziju sadrži 3,54 mg natrijuma (što odgovara 0,154 mmol natrijuma).
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju

Bistar, bezbojan vodeni rastvor.

pH: 3,5 – 5,5

Osmolalitet: 270 – 330 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Amikacin Kabi je indikovano za lečenje sledećih teških infekcija kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (uključujući i novorođenčad) kada se očekuje da bi primena drugih antimikrobnih lekova bila neuspešna (videti odeljak 5.1).

- Nozokomijalne infekcije donjih disajnih puteva uključujući bolnički stečenu pneumoniju (HAP) i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom (VAP)
- Komplikovane i rekurentne infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis
- Komplikovane intra-abdominalne infekcije, uključujući peritonitis
- Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura, uključujući infekcije rana od opekotina
- Bakterijski endokarditis (samo u kombinaciji sa drugim antibioticima).

Lečenje pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana sa ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične preporuke o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Amikacin Kabi se obično koristi u kombinaciji sa drugim, odgovarajućim antibioticima koji deluju protiv spektra bakterija koje su izazvale datu infekciju.

Doziranje, kao i upotreba amikacina posebno zavisi od vrste infekcije i statusa pacijenta. Treba uzeti u obzir lokalne terapijske vodiče.

Pacijenti sa normalnom funkcijom bubrega

Odrasli i deca starija od > 12 (sa više od 33 kg telesne mase):

Preporučena intravenska doza za odrasle i adolescente sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 mL/min) je 15 mg/kg telesne mase dnevno, koja može da se primeni kao jedna dnevna doza ili podeljena u dve jednake doze od 7.5 mg/kg telesne mase, na 12 sati.

Ukupna dnevna doza ne sme da pređe 1.5 g. Kod pacijenata sa endokarditisom i febrilnom neutropenijom, doziranje treba da bude dva puta dnevno, jer ne postoje podaci koji opravdavaju doziranje jednom dnevno.

Odojčad, mala deca i deca (uzrasta od 4 nedelje do 11 godina):

Preporučena intravenska (spora intravenska infuzija) doza za decu sa normalnom funkcijom bubrega je 15-20 mg/kg dnevno, koja može da se primeni kao jedna dnevna doza od 15-20 mg/kg, ili podeljena u dve doze od 7,5 mg/kg, na 12 sati. Kod pacijenata sa endokarditisom i febrilnom neutropenijom, doziranje treba da bude dva puta dnevno, jer ne postoje podaci koji opravdavaju doziranje jednom dnevno.

Novorođenčad (uzrasta od 0 do 27 dana):

Početna udarna doza je 10 mg/kg, a nakon toga se primenjuje 7,5 mg/kg na 12 sati (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Prevremeno rođene bebe:

Preporučena doza je 7,5 mg/kg na 12 sati (videti odeljke 4.4 i 5.2). Zapremina infuzije kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega:

Doziranje u mg po kg telesne mase														
Telesna masa														
Amikacin 5 mg/mL														
	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 u 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
10	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00	
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Preciznost doziranja je veća ako se za primenu amikacin rastvora za infuziju 5 mg/mL koristi infuzionu pumpu.

Maksimalna dnevna doza:

Dnevna doza amikacina izračunava se u odnosu na telesnu masu, te stoga maksimalna doza treba da bude zasnovana na telesnoj masi, osim ako je drugačije opravdano.

Kod infekcija koje ugrožavaju život i/ili infekcija izazvanih sojevima *Pseudomonas*, *Acinetobacter* ili *Enterobacteriales*, doza se može povećati na 1,5 g dnevno, ali se ne sme davati duže od 10 dana i mora se davati pod stalnim nadzorom. Maksimalna doza za odrasle od 15 g se ne sme prekoračiti; prethodno primljena terapija drugim aminoglikozidima mora se uključiti u ovaj proračun.

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom i febrilnom neutropenijom ne preporučuje se doziranje jednom dnevno zbog potrebe za prilagođavanjem doze.

Trajanje lečenja

Ukupno trajanje lečenja treba ograničiti na 7 do 10 dana, u zavisnosti od težine infekcije. U slučaju teških i komplikovanih infekcija, kada terapija amikacinom traje duže od 10 dana, treba ponovo proceniti primenu amikacina, jer je u slučaju nastavka terapije potrebno pratiti koncentraciju amikacina u serumu, kao i funkciju bubrega, sluha i centra za ravnotežu

Kod pacijenata sa infekcijama izazvanim senzitivnim mikroorganizmima, pozitivan odgovor na terapiju treba da nastupi u toku 24 do 48 sati, uz preporučeni režim doziranja. Ukoliko u toku tri do pet dana izostane pozitivan klinički odgovor, treba razmotriti primenu druge odgovarajuće terapije.

Preporuke za praćenje

Na početku terapije treba sprovesti procenu funkcije bubrega i ponovne procene treba sprovoditi u redovnim intervalima tokom lečenja.

Praćenje koncentracije amikacina u plazmi se preporučuje kod svih pacijenata, a posebno kod starijih, novorođenčadi, gojaznih pacijenata i pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili cističnom fibrozom. Koncentracije amikacina u serumu treba pratiti drugog ili trećeg dana nakon početka lečenja, a zatim dva puta nedeljno i nakon promene doze (videti odeljak 4.4). Uzorci krvi se uzimaju na kraju intervala doziranja (najniže koncentracije) i 30-90 minuta nakon završetka infuzije (najviše koncentracije). U slučaju primene višestrukih dnevnih doza, najviše koncentracije ne bi trebalo da prelaze 30-35 mikrograma/mL. Najniže koncentracije treba da budu manje od 10 mikrograma/mL. Kod režima doziranja jednom dnevno, treba uzeti u obzir lokalne smernice za praćenje koncentracije u serumu.

Pacijenti sa oštećenom renalnom funkcijom

Funkciju bubrega treba pratiti kod svih pacijenata koji primaju amikacin, a praćenje je obavezno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Napomena: Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min) nije preporučena primena amikacina jednom dnevno.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i brzinom glomerularne filtracije ispod 70 mL/min, preporučuje se smanjenje doze ili duži intervali između doza, jer je moguća akumulacija amikacina. Udarne doze amikacina za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega je 7,5 mg/kg telesne mase. Dozni interval za pojedinačne pacijente izračunava se množenjem vrednosti serumskog kreatinina sa 9. Ako je vrednost serumskog kreatinina 2 mg/100 mL, onda se preporučena pojedinačna doza (7,5 mg/kg telesne

mase) primenjuje na svakih $2 \times 9 = 18$ sati.

Kod pacijenata sa hroničnim oštećenjem funkcije bubrega, doza održavanja primenjena u intervalima od 12 sati izračunava se primenom formule:

(klirens kreatinina kod pacijenta u mL/min) ÷ normalni klirens kreatinina u mL/min) x amikacin
7,5 mg/kg telesne mase.

Vrednosti prikazane u sledećoj tabeli mogu se uzeti kao smernice

Klirens kreatinina (mL/min)	Dnevna doza amikacina [mg/kg telesne mase dnevno]	Doza amikacina na 12 sati za pacijenta od 70 kg telesne mase [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

Pacijenti koji su na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi primaju polovinu uobičajene doze na kraju dijalize stariji pacijenti

Renalna funkcija može biti oslabljena kod starijih pacijenata.

Kako se amikacin izlučuje renalnim putem, renalnu funkciju treba procenjivati kada god je to moguće i prilagoditi dozu kada je to prikladno.

Gojazni pacijenti

Amikacin se slabo distribuira u masno tkivo. Odgovarajuća doza se može izračunati tako što se na procenjenu idealnu telesnu masu pacijenta doda 40% viška telesne mase, i prema toj težini se određuje doza od mg/kg.

Dozu treba prilagoditi prema rezultatima praćenja plazme. Maksimalna doza od 1.5 g dnevno ne sme biti prekoračena. Trajanje lečenja treba ograničiti na 7 do 10 dana.

Pacijenti sa ascitesom

Moraju se primeniti veće doze kako bi se dobile adekvatne koncentracije u serumu s obzirom na relativno veću distribuciju tečnosti u ekstracelularnom prostoru.

Način primene

Samo za intravensku upotrebu.

Lek Amikacin Kabi treba primenjivati samo u vidu intravenske infuzije. Poželjno trajanje infuzije je 30 minuta, ali može iznositi i do 60 minuta.

Posebne preporuke za intravensku primenu kod pedijatrijskih pacijenata

Kod pedijatrijskih pacijenata količina korišćenog rastvarača zavisi od količine amikacina tolerisanog od strane pacijenta. Rastvor treba primeniti u obliku infuzije tokom 30 do 60 minuta. Infuziju deci treba primeniti tokom 1 do 2 sata.

U slučaju da se preporučuje razblaživanje kod pedijatrijskih pacijenata, rastvor za infuziju se priprema tako što se željena doza dodaje u identičnu količinu (razblaživanje 1 + 1) jednog od rastvarača navedenih u odeljku 6.6, kako bi se dobio rastvor amikacina od 0,25% (2,5 mg/mL) (videti odeljak 6.6).

Zapremina infuzije razblaženog rastvora amikacina od 2,5 mg/mL:

Doziranje u mg po kg telesne mase														
Telesna masa														
Razblažen do 2,5 mg/mL amikacina														
	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 u mg														
7,5	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	mL
10	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	
15	15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	480,00	540,00	600,00	
20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	640,00	720,00	800,00	

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu leka ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preosetljivost na druge aminoglikozide.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neophodan je oprez pri primeni kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne, slušne ili vestibularne funkcije, kod pacijenata sa neuromuskularnim poremećajima, i kod pacijenata koji su lečeni drugim aminoglikozidnim lekovima neposredno pre primene amikacina.

Neurotoksičnost/Ototoksičnost

Neurotoksičnost, ispoljena u vidu vestibularne i/ili bilateralne ototoksičnosti, može se javiti kod pacijenata koji su lečeni aminoglikozidima. Rizik od pojave ototoksičnosti, izazvane aminoglikozidima, veći je kod pacijenata sa oštećenjem renalne funkcije, ili u toku produžene terapije preko 5-7 dana, čak i kod zdravih pacijenata. Uobičajeno se prvo javlja gubitak sluha za tonove visoke frekvence, a može se otkriti jedino audiometrijskim ispitivanjem. Vertigo i gubitak ravnoteže mogu se javiti kao posledica vestibularnog oštećenja

Drugi znaci neurotoksičnosti uključuju osećaj utrnulosti, mravinjanja, trzanja mišića i konvulzije.

Pacijenti, kod kojih dođe do pojave kohlearnog i vestibularnog oštećenja, ne moraju u toku lečenja imati simptome koji bi ih upozorili na oštećenje osmog kranijalnog nerva, već se nakon prekida lečenja može javiti totalni ili parcijalni ireverzibilni bilaterani gubitak sluha ili izražen vertigo.

Ototoksičnost izazvana aminoglikozidima je obično ireverzibilna.

Upotreba amikacina kod pacijenata sa istorijom preosetljivosti na aminoglikozide ili kod pacijenata sa

subkliničkom oslabljenom funkcijom bubrega ili osmog kranijalnog nerva izazvanom prethodnim uzimanjem nefrotoksičnih i/ili ototoksičnih lekova može pojačati toksičnost, pa je potreban oprez. Kod ovih pacijenata amikacin treba primeniti samo ukoliko, prema proceni lekara, terapijska korist veća od potencijalnog rizika.

Postoji povećan rizik od ototoksičnosti kod pacijenata sa mitohondrijskim DNK mutacijama (naročito substitucija nukleotida 1555 A sa G u 12S rRNK genu), čak i ako su koncentracije aminoglikozida u serumu unutar preporučenog opsega tokom lečenja.

Kod takvih pacijenata treba razmotriti primenu druge odgovarajuće terapije.

Kod pacijenata sa porodičnom anamnezom relevantnih mutacija ili gubitka sluha izazvanog aminoglikozidima treba razmotriti primenu druge odgovarajuće terapije ili gensko testiranje pre primene.

Nefrotoksičnost

Aminoglikozidi su potencijalno nefrotoksični. Renalna toksičnost ne zavisi od maksimalnih koncentracija leka u serumu (C_{max}).

Toksični efekti aminoglikozida, uključujući amikacin, češći su kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, ukoliko se primenjuju doze veće od preporučenih, i ukoliko je prekoračeno preporučeno trajanje lečenja. Nije ustanovljena bezbednost primene ovog leka duža od 14 dana. Drugi faktori koji mogu povećati rizik od toksičnosti su starije životno doba i dehidracija. Potrebno je smanjiti dnevnu dozu i/ili povećati interval između doza ukoliko se jave znaci poremećaja funkcije bubrega kao što su: cilindrija, eritrociti i leukociti u urinu, albuminurija, smanjenje klirensa kreatinina, smanjenje specifične gustine urina, povišenje koncentracije azotnih supstanci u krvi kao i koncentracije kreatinina u serumu i oligurija. Ukoliko dođe do pogoršanja azotemije ili postepenog smanjenja diureze, lečenje treba prekinuti.

Stariji pacijenti mogu imati oslabljenu funkciju bubrega, koja ne mora biti dijagnostikovana na osnovu rezultata rutinskih skrining testova, kao što su azotne supstance i serumski kreatinin. Određivanje klirensa kreatinina može biti korisnije u ovom slučaju. Redovno praćenje funkcije bubrega je naročito važno kod starijih pacijenata tokom lečenja aminoglikozidima.

Tokom lečenja, pacijente je potrebno dobro hidrirati, dok funkciju bubrega treba ispitati pre početka lečenja, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Funkciju bubrega takođe treba pažljivo pratiti tokom lečenja.

Preporučuje se ponavljanje audiometrijskih ispitivanja, posebno u slučaju pacijenata sa visokim rizikom. Kad god je moguće, treba pratiti koncentracije amikacina u serumu dva puta nedeljno, kako bi se izbegle visoke koncentracije koje su potencijalno toksične (videti odeljak 4.2).

Ukoliko dođe do pojave ototoksičnosti (vrtoglavica, vertigo, tinitus, bubnjanje u ušima i gubitak sluha) ili nefrotoksičnosti, lečenje treba prekinuti ili prilagoditi dozu.

Inaktivacija aminoglikozida je klinički značajna samo kod pacijenata sa ozbiljno oštećenom funkcijom bubrega. Inaktivacija se može nastaviti i u uzorcima telesnih tečnosti prikupljenim za analizu, što može dovesti do netačnih očitavanja testa. Sa takvim uzorcima je potrebno adekvatno rukovati (ispitati odmah, zalediti ili tretirati sa beta laktamazom).

Neuromuskularna toksičnost

Prijavljeni su slučajevi neuromuskularne blokade i respiratorne paralize nakon parenteralne primene, lokalne instilacije (npr. ortopedska i abdominalna irigacija ili lokalno lečenje empijema) kao i nakon oralne primene aminoglikozida. Treba uzeti u obzir mogućnost pojave respiratorne paralize kod pacijenata koji primaju aminoglikozide na bilo koji od opisanih načina, a naročito kod pacijenata koji istovremeno primaju anestezije ili neuromuskularne blokatore (videti poglavlje 4.5.). Ukoliko dođe do pojave

neuromuskularne blokade, treba primeniti soli kalcijuma koje neutrališu dejstvo aminoglikozida na razvoj respiratorne paralize, mada može biti neophodna i mehanička ventilacija.

Neuromuskularna blokada i muskularna paraliza zapažena je kod laboratorijskih životinja kojima su primenjivane visoke doze amikacina.

Neophodan je izuzetan oprez prilikom primene aminoglikozida kod pacijenata sa neuromuskularnim oboljenjima kao što su mijastenija gravis ili parkinsonizam, jer aminoglikozidi imaju dejstvo na neuromuskulanu spojnicu, koje je slično kurareu, te mogu pogoršati mišićnu slabost

Pri lokalnoj primeni tokom hirurških postupaka, reapsorpcija aminoglikozida je brza i gotovo potpuna (osim sa tkiva mokraćne bešike). Nakon irigacije hirurških polja rastvorima aminoglikozida (bez obzira na veličnu) prijavljeni su slučajevi ireverzibilne gluvoće, insuficijencije bubrega i smrti usled neuromuskularne blokade.

Pedijatrijska populacija

Aminoglikozide treba koristiti sa oprezom kod prevremeno rođene dece i novorođenčadi, zbog nezrelosti funkcije bubrega što dovodi do produženog poluvremena eliminacije navedenih aktivnih supstanci.

Ovaj lek sadrži 354 mg natrijuma na 100 mL, što je jednako 17,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacija amikacina i beta-laktamskih antibiotika ispoljava sinergistički antibakterijski efekat.

Treba izbegavati istovremenu ili naknadnu primenu i sistemska ili topikalnu primenu amikacina sa drugim neurotoksičnim, ototoksičnim ili nefrotoksičnim lekovima zbog mogućeg aditivnog dejstva.

Toksičnost amikacina može se povećati sledećim neurotoksičnim, ototoksičnim i/ili nefrotoksičnim lekovima:

- Drugi aminoglikozidi
- Drugi antiinfektivni lekovi i hemioterapeutici npr. bacitracin, amfotericin B, cefalosporini, vankomicin, kanamicin, paromomicin, polimiksin B, kolistin.
- Postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti, a verovatno i od ototoksičnosti ukoliko se aminoglikozidi primenjuju istovremeno sa platinskim citostaticima: karboplatin (pri visokim dozama), cisplatin, oksaliplatin (naročito u slučajevima već postojeće bubrežne insuficijencije).
- Imunosupresivi: ciklosporin, takrolimus
- Brzodelujuć diuretici npr. furosemid ili etakrinska kiselina (sami po sebi su potencijalno ototoksični, moguća je insuficijencija bubrega usled dehidracije). Može doći do ireverzibilnog gubitka sluha.

Potrebno je pažljivo praćenje sluha i funkcije bubrega kada se amikacin kombinuje sa potencijalno nefrotoksičnim ili ototoksičnim lekovima. Pri istovremenoj upotrebi amikacina i brzodelujućeg diuretika, treba pratiti status hidratacije pacijenta.

Amikacin/anestezija metoksifluranom

Aminoglikozidi mogu pojačati štetni efekat metoksiflurana na bubrege. Kada se upotrebljavaju istovremeno, moguće su izrazito teške neuropatije.

Amikacin/anestezija miorelaksantni lekovi i druge supstance

Pri istovremenom lečenju amikacinom i miorelaksantnim lekovima (npr. d-tubokurarin), agensima za kurarizaciju, botulinum toksinom, polimiksinim antibioticima, prokainamidom, velikim količinama citratne krvi ili inhalacionom anestezijom (npr. halotan), za očekivati je da će neuromuskularna blokada

koju izazivaju te aktivne supstance biti pojačana. U slučaju operacije, anesteziologa treba obavestiti o tome da pacijent prima terapiju amikacinom. Injekcija kalcijumovih soli može delovati reverzibilno na neuromuskularnu blokadu izazvanu primenom aminoglikozida (videti odeljak 4.9).

Do smanjenja aktivnosti u serumu takođe može doći kada se aminoglikozid ili penicilinski antibiotik primenjuju in vivo, različitim putevima.

Kada se aminoglikozidi istovremeno primenjuju sa bifosfonatima postoji povećan rizik od hipokalcemije.

Istovremeno primenjen tiamin (vitamin B1) može biti razgrađen dejstvom reaktivne komponente natrijum bisulfita, koja se nalazi u sastavu formulacije amikacin sulfata.

Kod novorođenčadi indometacin može povećati koncentraciju amikacina u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni aminoglikozida kod trudnica su ograničeni. Aminoglikozidi mogu štetno delovati na fetus. Aminoglikozidi prolaze placentu i postoje izveštaji o potpunoj ireverzibilnoj bilateralnoj kongenitalnoj gluvoći kod dece čije su majke primale streptomycin u toku trudnoće. Iako neželjene reakcije kod fetusa ili novorođenčadi nisu prijavljene kod trudnica na terapiji drugim aminoglikozidima, potencijal za štetno dejstvo postoji. Ukoliko se amikacin primenjuje tokom trudnoće ili pacijentkinja ostane u drugom stanju tokom terapije ovim lekom, potrebno ju je upoznati sa potencijalnim rizikom po fetus. Lek Amikacin Kabi ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahteva lečenje amikacinom. Ako se proceni da je lečenje neophodno, treba ga sprovesti samo pod medicinskim nadzorom (videti odeljak 4.4).

Dojenje

Nije poznato da li se amikacin/metaboliti amikacina izlučuju u majčino mleko. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/ne primeni terapija lekom Amikacin Kabi mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Amikacin Kabi za ženu.

Amikacin treba davati trudnicama i novorođenčadi samo u slučajevima kada za to postoji jasna potreba i pod medicinskim nadzorom (videti odeljak 4.4).

Plodnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na miševima i pacovima nisu ukazala na toksičnost po fetus ili fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama.

U slučaju davanja u vanbolničkim uslovima, savetuje se oprez prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama s obzirom na moguća neželjena dejstva kao što je poremećaj ravnoteže.

4.8. Neželjena dejstva

Pod određenim uslovima amikacin pokazuje ototoksično i/ili nefrotoksično dejstvo. Oštećenje funkcije bubrega se retko uočava kod pacijenata lečenih amikacinom i uobičajeno je reverzibilno nakon prekida primene leka.

Važna napomena o lečenju:

Oštećenje funkcije bubrega i oštećenje sluha usled neuroloških efekata mogu se najvećim delom izbeći primenom mera predostrožnosti. Stanje bubrega kao i čula sluha i ravnoteže treba kontrolisati pre, tokom i posle lečenja. Treba održavati odgovarajući unos tečnosti i produkciju urina. Potrebno je pratiti koncentraciju aktivne supstance u serumu kod pacijenata pod posebnim rizikom i prilagoditi dozu u skladu sa time (videti odeljak 4.2).

Neželjene reakcije za koje se smatra da su bar moguće povezane sa primenom terapije navedene su po klasama sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Sledeći termini se koriste da opišu učestalost neželjenih dejstava:

- Veoma često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Veoma retko ($< 1/10.000$)
- Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

<i>Infekcije i infestacije</i>	
Povremena:	Superinfekcije ili kolonizacija (rezistentnim bakterijama ili gljivicama poput kvasnica)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema:</i>	
Retka:	anemija, leukopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, eozinofilija
<i>Poremećaji imunskog sistema:</i>	
Retka:	Reakcije preosetljivosti ³
Veoma retka:	Anafilaktički šok
Nepoznata	Unakrsna preosetljivost između aminoglikozida
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane:</i>	
Retka:	Hipomagnezija
<i>Poremećaji nervnog sistema:</i>	
Povremena:	Vrtoglavica ¹ , vertigo ¹
Retka:	Glavobolja, migrena, parestezija, tremor
<i>Poremećaji oka:</i>	
Povremena:	Nistagmus ¹
Retka:	Slepilo ⁵ , infarkt retine ⁵
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>	
Povremena:	Tinitus ¹ , pritisak u ušima ¹ , oštećenje sluha ¹
Veoma retka:	Gluvoća ¹
<i>Vaskularni poremećaji:</i>	
Retka:	Hipotenzija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:</i>	
Retka:	Depresija respiratorne funkcije ⁴
Veoma retka:	Respiratorna paraliza ⁴
Nepoznata	Apnea, bronhospazam
<i>Gastrointestinalni poremećaji:</i>	
Povremena:	Mučnina ¹
Retka:	Povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Retka:	Osip kože, egzantema, pruritus, urtikarija (reakcije preosetljivosti) ³
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:</i>	

Retka:	Artralgija
Veoma retka:	Neuromuskularna blokada
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:</i>	
Povremena:	Oštećenje bubrežnih tubula ² , oštećenje funkcije bubrega ²
Veoma retka:	Toksična nefropatija i akutna insuficijencija bubrega
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:</i>	
Retka:	Povišena telesna temperatura povezana sa lekovima ³
<i>Ispitivanja:</i>	
Retka:	Povećanje koncentracije: aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze i alkalne fosfataze (blago i prolazno)

Dodatne informacije o određenim neželjenim dejstvima

(1) Ova dejstva su posebno uočena u slučajevima prekoračenja preporučene doze, kada lečenje traje duže od 10 dana, ili kada doza nije adekvatno smanjena kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega. Početni simptomi vestibularnih poremećaja su vrtoglavica, mučnina i povraćanje. Kliničkim pregledom često se otkriva nistagmus. Vestibularni poremećaji su reverzibilni u skoro svim slučajevima. Često se kao prvi simptom javlja gubitak sluha za tonove visoke frekvence (≥ 4000 Hz), što je moguće utvrditi jedino audiometrijom.

(2) Još jedno neželjeno dejstvo koje se povremeno ispoljava je oštećenje bubrežnih tubula uz oštećenje funkcije bubrega. Mehanizam oštećenja bubrega podrazumeva akumulaciju u lizozomima, inhibiciju fosfolipaze i nekrozu tubularnih ćelija nakon ponovljene primene amikacina. Doziranjem jednom dnevno može se smanjiti rizik od nefrotoksičnosti. Oštećenje bubrega je reverzibilno u različitim stepenima, ali povećava rizik od procesa kumulacije koji može da izazove ili pojača ototoksična dejstva. Moguće je povećanje koncentracije kreatinina u serumu, prisustvo albumina, eritrocita i leukocita ili cilindara u urinu, uremija i oligurija.

(3) Retka neželjena dejstva su reakcije preosetljivosti kao što su egzantema, svrab, koprivnjača i povišena telesna temperatura izazvana lekovima.

(4) U retkim slučajevima, može doći do teške depresije respiratorne funkcije usled prebrze intravenske infuzije leka. U izolovanim slučajevima to može dovesti do respiratorne paralize; rizik postoji i kada se amikacin primenjuje u kombinaciji sa anestezijom i miorelaksansima (videti odeljak 4.5).

(5) Amikacin nije namenjen za intravitrealnu primenu. Slepilo i infarkt retine prijavljeni su nakon intravitrealne primene amikacina (injekcija u oko).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje može izazvati nefrotoksičnost, ototoksičnost ili efekat kurarizacije (neuromuskularna blokada).

Lečenje

U slučaju predoziranja ili toksične reakcije, infuziju amikacina treba prekinuti i može se primeniti forsirana diureza kako bi se ubrzalo uklanjanje amikacina iz krvi, ukoliko je to potrebno. Peritonealna dijaliza ili hemodijaliza mogu pomoći u uklanjanju amikacina iz krvi. Hemodijaliza je efikasnija od peritonealne dijalize za uklanjanje amikacina iz krvi.

Zamena krvi može se razmotriti kod novorođenčadi, međutim, pre primene takve mere, obavezno je posavetovati se sa stručnjakom.

Kalcijumove soli indicirane su za neutralizaciju dejstva kurarizacije. Mehanička ventilacija može biti potrebna u slučaju respiratorne paralize.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: aminoglikozidni antibakterijski lekovi

ATC šifra: J01GB06

Amikacin je polusintetski aminoglikozidni antibiotik, derivat kanamicina. Dobija se acilacijom amino-hidroksibuternom kiselinom u amino skupini C-1 frakcije 2-deoksistreptamina.

Mehanizam dejstva

Mehanizam delovanja amikacina zasniva se na inhibiciji sinteze proteina na bakterijskim ribozomima putem interakcije sa rRNS i sledstvenom inhibicijom translacije kod osetljivih mikroba. Na ovaj način se ispoljava baktericidno dejstvo.

PK/PD

Najvažniji PK/PD parametar za predviđanje baktericidnog dejstva amikacina je odnos maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) tog patogena. Odnos C_{max}/MIC od 8:1 ili 10:1 smatra se efikasnim za ubijanje bakterija i prevenciju ponovnog rasta bakterija. Amikacin pokazuje postantibiotski efekat *in vitro* i *in vivo*. Postantibiotski efekat dozvoljava produžetak intervala između doza bez gubitka efikasnosti protiv većine Gram-negativnih bacila.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na amikacin može nastati posredstvom sledećih mehanizama:

- Enzimaska inaktivacija: Enzimaska promena molekula aminoglikozida najčešći je mehanizam rezistencije. Za to su zaslužne acetiltransferaze, fosfotransferaze ili nukleotidiltransferaze, od kojih je većina kodirana plazmidom. Dokazana je efikasnost amikacina protiv mnogih sojeva rezistentnih na aminoglikozide zbog sposobnosti amikacina da se odupre razgradnji enzimima koji inaktiviraju aminoglikozide.
- Smanjena penetracija i aktivno izbacivanje iz ćelije: Ovi mehanizmi rezistencije primećeni su kod *Pseudomonas aeruginosa*. Skorašnji podaci ukazuju na pojavu sličnih mehanizama rezistencije kod *Acinetobacter* spp.

- Promena ciljne strukture: Promene unutar ribozoma uočavaju se samo povremeno kao uzrok nastanka rezistencije.

Nastanak rezistencije tokom primene terapije je neuobičajen. Amikacin pokazuje delimičnu ukrštenu rezistenciju sa drugim aminoglikozidnim antibioticima.

U nastavku se navode granične vrednosti

EUCAST-a (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) V 10.0, na snazi od 01.01.2020.) koje važe za amikacin:

Patogen	EUCAST granične vrednosti*	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> ¹		
- sistemske infekcije	8 ²	8 ²
- infekcije koje potiču iz urinarnog trakta	8	8
<i>Pseudomonas spp.</i>		
- sistemske infekcije	16 ²	16 ²
- infekcije koje potiču iz urinarnog trakta	16	16
<i>Acinetobacter spp.</i>		
- sistemske infekcije	8 ²	8 ²
- infekcije koje potiču iz urinarnog trakta	8	8
<i>Staphylococcus spp.</i>		
- <i>S. aureus</i> ³	8 ²	8 ²
- Koagulaza-negativne Stafilokoke ³	8 ²	8 ²
Granične vrednosti nezavisno od vrste	1	1

¹ Granične vrednosti se ne primenjuju na *Plesiomonas shigelloides* jer aminoglikozidi imaju nizak stepen intrinzičke aktivnosti

protiv ove vrste mikroorganizma.

² Kod sistemskih infekcija, aminoglikozidi se moraju koristiti u kombinaciji sa drugom aktivnom terapijom. U ovom slučaju, granične vrednosti/ECOFF (engl. Epidemiological Cut-off) u zgradama mogu se koristiti za razdvajanje osetljivih od rezistentnih mikroorganizama. Za izolate bez mehanizama rezistencije, uključite komentar u izveštaj: „Aminoglikozidi se često daju u kombinaciji sa drugim agensima, bilo kao potpora za aktivnost aminoglikozida ili u cilju da se proširi terapijski spektar. Kod sistemskih infekcija, druga aktivna terapija se mora dati kao potpora aminoglikozidu.” Za više informacija videti http://www.eucast.org/guidance_documents/.

³ Otpornost na amikacin se najpouzdanije utvrđuje ispitivanjem sa kanamicinom (MIC > 8 mg/L). Na diskovima sa 30 mikrograma kanamicina, treba da se formira zona prečnika R <18 mm za *S. aureus* i R <22 mm za koagulaza-negativne stafilokoke.

Spektar aktivnosti amikacina:

Prevalenca stečene rezistencije može da varira kako geografski, tako i sa vremenom kod određenih vrsta mikroorganizama, te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno pri lečenju teških infekcija. Po potrebi, treba potražiti savet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od primene leka kod pojedinih tipova infekcija diskutabilna.

Najčešće osetljive vrste
<i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> [°]
<i>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</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> [°]
<i>Serratia liquefaciens</i> [°]
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Sojevi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Prirodno rezistentni sojevi
<i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobni mikroorganizmi</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Ostali mikroorganizmi</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

[°] U vreme objavljivanja ove tabele nisu bili dostupni trenutni podaci. Osetljivost se pretpostavlja u primarnoj literaturi, svakodnevnoj praksi i terapijskim preporukama.

¹ Stopa rezistencije izolata kod specijalnih grupa pacijenata npr. pacijenata sa cističnom fibrozom je $\geq 10\%$.

Ostale napomene:

Aminoglikozidi su pogodni za kombinaciju sa drugim antibioticima protiv Gram-pozitivnih koka.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Amikacin se praktično ne apsorbuje kod oralne primene; može se primeniti samo parenteralnim putem.

Maksimalne koncentracije u serumu postižu se 1-2 sata nakon infuzije. Poluvreme eliminacije u serumu iznosi 2,2 - 2,4 sata. Duže poluvreme eliminacije može se očekivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i kod prevremeno rođene dece ili novorođenčadi.

Primena doze od 7,5 mg/kg kontinuiranom intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dovodi do serumske koncentracije od 38 mikrograma/mL na kraju infuzije. Kod zdravih dobrovoljaca, primena doze od 15 mg/kg kontinuiranom intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dovodi do serumske koncentracije od približno 77 mikrograma/mL na kraju infuzije i 47 mikrograma/mL i 1 mikrograma/mL, 1 sat i 12 sati nakon završetka infuzije, respektivno.

Kod starijih pacijenata sa srednjim klirensom kreatinina od 64 mL/min, primena doze od 15 mg/kg intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dovodi do serumske koncentracije od 55 mikrograma/mL na kraju infuzije i 5,4 mikrograma/mL i 1,3 mikrograma/mL, 12 sati i 24 sata nakon završetka infuzije, respektivno.

U studijama sa višestrukim doziranjem, nisu zabeleženi efekti akumulacije kod osoba sa normalnom funkcijom bubrega koje su primale pojedinačne dnevne doze od 15 do 20 mg/kg.

Distribucija

Prividni volumen distribucije amikacina je približno 24 l (28% telesne mase). Utvrđena stopa vezivanja proteina u plazmi iznosi 4% - 10%.

Nakon primene preporučene doze, terapijske koncentracije amikacina nalaze se u kostima, srcu, žučnoj kesi, plućnom tkivu, urinu, žuči, bronhijalnom sekretu, sputumu, intersticijalnoj tečnosti, pleuralnoj tečnosti i sinovijalnoj tečnosti.

Distribuiraju se u dovoljnoj meri u tečnost upaljenih moždanih ovojnica. Približno 10% do 20% serumske koncentracije prolazi kroz zdrave moždane ovojnice, a ovaj procenat u slučaju upaljenih moždanih ovojnica može iznositi 50%.

Supstanca se akumulira u bubrežnom korteksu i tečnosti unutrašnjeg uha, i sporo se eliminiše iz ovih dubokih prostora.

Amikacin prolazi placentu i izlučuje se u ljudsko mleko. Koncentracije koje dostižu 20% koncentracija kod majke pronađene su u krvi fetusa i amnionskoj tečnosti.

Biotransformacija

Amikacin se ne metaboliše u telu.

Eliminacija

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, prosečni klirens amikacina iz seruma iznosi 100 mL/min, a bubrežni klirens 94 mL/min. Amikacin se eliminiše glomerularnom filtracijom koja je dominantni put eliminacije. Veći deo zapremine (60% - 82%) izlučuje se neizmenjeno urinom u prvih 6 sati. Vrlo male količine se izlučuju u žuči. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, 91% i 95% doze amikacina (i.m.) izlučuje se neizmenjeno urinom u roku od 8 sati i 24 sata, respektivno.

Amikacin se može eliminisati hemodijalizom i u manjoj meri peritonealnom dijalizom. U zavisnosti od metode primene dijalize, 50% (raspon od 29% do 81%) ili 40% - 80% primenjene doze uklanja se u roku

od četiri, odnosno 8 sati, respektivno.

Pedijatrijski pacijenti

Podaci iz ispitivanja sa višestrukim dnevnim dozama pokazuju da koncentracije u kičmenoj tečnosti kod novorođenčadi bez poremećaja iznose približno 10 do 20% serumske koncentracije i mogu dostići 50% u slučaju meningitisa.

Intravenska upotreba

Kod novorođenčadi, a naročito kod preuranjeno rođene dece, bubrežna eliminacija amikacina je smanjena.

U studiji na novorođenčadi (starosti 1 do 6 dana), grupisanoj na osnovu telesne mase pri rođenju (< 2000, 2000 - 3000 i > 3000 g), amikacin je primenjen intramuskularno i/ili intravenski u dozi od 7,5 mg/kg. Klirens kod novorođenčadi sa > 3000 g telesne mase iznosio je 0,84 mL/min/kg, a terminalno poluvreme eliminacije iznosilo je oko 7 sati. U ovoj grupi, inicijalni volumen distribucije i volumen distribucije u stanju ravnoteže je 0,3 mL/kg i 0,5 mL/kg, respektivno. U grupama sa manjom telesnom masom na porođaju, klirens po kilogramu je bio manji, a poluvreme eliminacije duže. Pri ponovljenom doziranju svakih 12 sati u svim gore navedenim grupama nije pokazana kumulacija nakon 5 dana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti pri ponovljenom doziranju, glavni efekti bili su nefrotoksičnost i ototoksičnost. Nisu sprovedena ispitivanja mutagenog i karcinogenog potencijala amikacina.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, amikacin je doveo do nefrotoksičnosti povezane sa doziranjem kod trudnih pacova i njihovih fetusa, a ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod potomaka miševa, pacova i zečeva pokazala su povećanu stopu smrtnosti fetusa. Postoji potencijalni rizik od oštećenja unutrašnjeg uha i bubrega fetusa, kao što je uočeno kod lekova iz grupe aminoglikozidnih antibiotika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum- hlorid
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti)
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek Amikacin Kabi je formulacija spremna za upotrebu i ne sme se mešati sa drugim lekovima (osim onih navedenih u odeljku 6.6), već se mora primenjivati odvojeno, u skladu sa preporučenom dozom i načinom primene.

Aminoglikozidi se ni u kom slučaju ne smeju mešati u rastvoru za infuziju sa beta-laktamskim antibioticima (npr. penicilini, cefalosporini), jer to može dovesti do hemijsko-fizičke inaktivacije komponente iz kombinacije.

Poznate su hemijske nekompatibilnosti za amfotericin, hlorotiazide, eritromicin, heparin, nitrofurantoin, novobiocin, fenitoin, sulfadiazin, tiopenton, hlortetraciklin, vitamin B i vitamin C. Amikacin se ne sme mešati sa ovim lekovima.

Inaktivacija do koje dolazi kada se mešaju aminoglikozidi i beta-laktamski antibiotici takođe može biti uporna kada se uzimaju uzorci za merenje nivoa antibiotika u serumu i može imati za posledicu značajno potcenjivanje podataka uz greške u doziranju i rizike od nastanka toksičnosti. Uzorcima se mora rukovati brzo i staviti ih u led, ili treba dodati beta-laktamazu.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe nakon razblaživanja: upotrebiti odmah

Dokazana hemijska i fizička stabilnost nakon razblaživanja sa infuzionim rastvorima (Ringer laktat i 5% glukoza) u toku 6 sati na 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba upotrebiti odmah, osim ako metoda otvaranja/razblaživanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ukoliko se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja i razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena niske gustine sa zatvaračem, koji sadrži gumeni disk koji omogućava insertovanje igle.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 boca od 100 mL rastvora za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor treba vizuelno pregledati radi uočavanja čestica i diskoloracije pre primene.
Rastvor treba koristiti samo ako je bistar i bez čestica.

Za primenu rastvora treba koristiti sterilnu opremu uz poštovanje principa aseptičnog rada. Opremu treba prethodno ispuniti rastvorom (prajmirati) kako bi se sprečio prodor vazduha u sistem.

Neiskorišćeni rastvor treba odbaciti.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal se uništavaju u skladu sa važećim propisima, odmah nakon upotrebe.

Amikacin Kabi je kompatibilan sa sledećim rastvorima za infuziju:

- *Ringerov laktat*
- *Glukoza 5 mg/mL (5 %) rastvor za injekciju*

Uputstvo za razblaživanje

Kako bi se dobila koncentracija amikacina od 2,5 mg/mL, odgovarajuća količina (u mL) amikacina od 5

mg/mL za željenu dozu mora se pomešati sa identičnom količinom jednog od gore navedenih rastvora za infuziju.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Za više informacija, pogledajte odeljak 4.2.

7. NOSILAC DOZVOLE

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD

Omladinskih brigade 88b, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461096 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

10.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 002118293 2024 59010 003 000 515 052 04 001 od 18.07.2024.