

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg amikacínu (ako sulfát).

Jedna fľaška s 50 ml obsahuje 250 mg amikacínu.
Jedna fľaška s 100 ml obsahuje 500 mg amikacínu.
Jedna fľaška s 200 ml obsahuje 1 000 mg amikacínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml obsahuje tiež 3,54 mg sodíka (zodpovedá 0,154 mmol sodíka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok
Číry, bezfarebný vodný roztok.
pH: 3,5 – 5,5
Osmolalita: 270 – 330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Amikacin Fresenius Kabi je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom (vrátane novorodencov) na liečbu nasledujúcich závažných infekcií, keď iné antimikrobiálne látky nie sú vhodné (pozri časť 5.1).

- Nozokomiálne infekcie dolných dýchacích ciest, vrátane pneumónie získanej v nemocnici (hospital-acquired pneumonia, HAP), a vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator-associated pneumonia, VAP).
- Komplikované a opakujúce sa infekcie močových ciest, vrátane pyelonefritídy.
- Komplikované intraabdominálne infekcie, vrátane peritonitídy.
- Akútne bakteriálne infekcie kože a mäkkých tkanív, vrátane infekcií rán po popáleninách,
- Bakteriálna endokarditída (len v kombinácii s inými antibiotikami).

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s niektorou z vyššie uvedených infekcií alebo u ktorej existuje podozrenie, že s nimi súvisí.

Je potrebné vziať do úvahy všeobecné zásady správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Amikacin Fresenius Kabi sa bežne používa v kombinácii s inými vhodnými antibiotikami na pokrytie bakteriálneho spektra danej infekcie.

Dávka, ako aj použitie amikacínu závisia najmä od typu infekcie a zdravotného stavu pacienta. Majú sa vziať do úvahy miestne terapeutické postupy.

Pacienti s normálnou funkciou obličiek

Dospelí a dospelávajúci > 12 rokov (s telesnou hmotnosťou viac ako 33 kg):

Odporúčaná intravenózna dávka u dospelých a dospelávajúcich s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 ml/min) je 15 mg/kg telesnej hmotnosti na deň, ktorá sa môže podať ako jedna denná dávka, alebo sa môže rozdeliť do 2 rovnakých dávok, to znamená 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín.

Celková denná dávka nesmie byť vyššia ako 1,5 g. U pacientov s endokarditídou a febrilnou neutropéniou sa má použiť dávkovanie dvakrát denne, keďže neexistujú dostatočné údaje o podávaní dávky jedenkrát denne.

Dojčatá, batolátá a deti (4 týždne až 11 rokov):

Odporúčaná intravenózna dávka (pomalá intravenózna infúzia) u detí s normálnou funkciou obličiek je 15 – 20 mg/kg telesnej hmotnosti/deň, ktorá sa môže podať ako jedna denná dávka 15 – 20 mg/kg telesnej hmotnosti; alebo ako dávka 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín. U pacientov s endokarditídou a febrilnou neutropéniou sa má použiť dávkovanie dvakrát denne, keďže neexistujú dostatočné údaje o podávaní dávky jedenkrát denne.

Novorodenci (0 až 27 dní):

Po úvodnej nasycovacej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti nasledujú dávky 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín (pozri časti 4.4 a 5.2).

Nedonosení novorodenci:

Odporúčaná dávka u nedonosených detí je 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín (pozri časti 4.4 a 5.2).

Infúzne objemy u pacientov s normálnou funkciou obličiek:

Amikacín 5 mg/ml													
	Telesná hmotnosť												
	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
Amikacín v mg na kg telesnej hmotnosti													
7,5	3,75 ml	7,50 ml	15,00 ml	18,75 ml	30,00 ml	45,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	90,00 ml	105,00 ml	120,00 ml	135,00 ml	150,00 ml
10	5,00 ml	10,00 ml	20,00 ml	25,00 ml	40,00 ml	60,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	120,00 ml	140,00 ml	160,00 ml	180,00 ml	200,00 ml
15	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml
20	10,00 ml	20,00 ml	40,00 ml	50,00 ml	80,00 ml	120,00 ml	160,00 ml	200,00 ml	240,00 ml	280,00 ml	320,00 ml	360,00 ml	400,00 ml

Presnosť dávkovania je možné zlepšiť, ak sa Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml infúzny roztok podáva infúznou pumpou.

Maximálna denná dávka:

Denná dávka amikacínu je založená na telesnej hmotnosti, preto maximálna dávka má byť tiež založená na telesnej hmotnosti, pokiaľ nie je odôvodnené inak.

Pri život ohrožujúcich infekciách a/alebo infekciách vyvolaných druhmi *Pseudomonas*, *Acinetobacter* alebo *Enterobacterales* sa dávka môže zvýšiť na 1,5 g za deň, ale nemá sa podávať dlhšie ako 10 dní a iba za nepretržitého monitorovania. Maximálna denná dávka u dospelých nesmie prekročiť 1,5 g; do tohto výpočtu sa musí zahrnúť aj predtým podaná liečba inými aminoglykozidmi.

Dávkovanie amikacínu jedenkrát denne sa neodporúča u pacientov s febrilnou neutropéniou a zlyhaním obličiek z dôvodu potreby úpravy dávky u týchto pacientov.

Dĺžka liečby

Celková dĺžka liečby má byť obmedzená na 7 až 10 dní v závislosti od závažnosti infekcie. Pri závažných a komplikovaných infekciách, kde liečba amikacínom trvá dlhšie ako 10 dní je nutné prehodnotiť vhodnosť liečby amikacínom, keďže prípadné pokračovanie v liečbe vyžaduje monitorovanie hladiny amikacínu v sére ako aj renálnych, sluchových a vestibulárnych funkcií.

U pacientov s infekciami vyvolanými citlivými mikroorganizmami by malo pri odporúčanom dávkovaní dôjsť k odpovedi na liečbu do 24 až 48 hodín. Ak nedôjde ku zlepšeniu klinického stavu ani po troch až piatich dňoch, má sa zvážiť alternatívna liečba.

Odporúčanie pre monitorovanie

Pri začatí liečby sa má skontrolovať stav renálnych funkcií a opätovne prehodnocovať v pravidelných intervaloch počas liečby.

Monitorovanie plazmatických koncentrácií amikacínu sa dôrazne odporúča u všetkých pacientov, najmä u starších pacientov, novorodencov, obéznych pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo cystickou fibrózou.

Koncentrácia amikacínu v sére sa má monitorovať na druhý a tretí deň po začatí liečby, a potom dvakrát týždenne a pri zmene dávky (pozri časť 4.4). Vzorky krvi sa odoberajú na konci dávkovacieho intervalu (minimálna hladina) a 30 – 90 minút po ukončení podávania infúzie (maximálna hladina). Pri podávaní viacerých dávok denne nemajú maximálne hladiny presiahnuť 30 – 35 mikrogramov/ml. Minimálna hladina by nemala byť nižšia ako 10 mikrogramov/ml. Pri podávaní jedenkrát denne sa majú vziať do úvahy miestne odporúčania pre monitorovanie sérových koncentrácií.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Funkcia obličiek sa má sledovať u všetkých pacientov dostávajúcich amikacín a sledovanie je povinné u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Poznámka: Podávanie jedenkrát denne sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min).

Z dôvodu očakávanej akumulácie amikacínu pri poruche funkcie obličiek s glomerulárnou filtráciou menej ako 70 ml/min sa odporúča zníženie dávky alebo dlhšie dávkovacie intervaly. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nasycovacia dávka amikacínu 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávkovací interval sa vypočíta individuálne pre každého pacienta ako 9-násobok sérovej hladiny kreatinínu. Napríklad, ak je koncentrácia kreatinínu 2 mg/100 ml, tak odporúčaná individuálna dávka (7,5 mg/kg telesnej hmotnosti) musí byť podaná každých $2 \times 9 = 18$ hodín.

U pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek a známym klírensom kreatinínu je udržiavacia dávka podávaná v 12-hodinových intervaloch vypočítaná podľa vzorca:
 $(\text{pacientov klírens kreatinínu v ml/min} \div \text{normálny klírens kreatinínu v ml/min}) \times \text{amikacín 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti}$.

Hodnoty uvedené v nasledujúcej tabuľke môžu byť použité ako odporúčané.

Klírens kreatinínu [ml/min]	Denná dávka amikacínu [mg/kg telesnej hmotnosti za deň]	Dávka amikacínu každých 12 hodín u pacienta vážiaceho 70 kg [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

Pacienti podstupujúci hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu dostanú polovicu bežnej dávky na konci dialýzy.

Starší pacienti

Starší pacienti môžu mať zníženú funkciu obličiek.

Keďže sa amikacín primárne vylučuje obličkami, je potrebné vyhodnocovať renálne funkcie vždy, keď je to možné a podľa potreby upraviť dávku.

Obézni pacienti

Amikacín prechádza do tukového tkaniva v malej miere. Primeraná dávka sa môže vypočítať na základe odhadovanej ideálnej telesnej hmotnosti pacienta plus 40 % prebytku ako hmotnosti, podľa ktorej sa má stanoviť mg/kg. Dávka sa má upraviť v závislosti od monitorovania plazmy. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 1,5 g. Celková dĺžka liečby má byť obmedzená na 7 až 10 dní.

Pacienti s ascites

Musia byť podávané vyššie dávky na dosiahnutie požadovaných sérových koncentrácií z hľadiska relatívne vyššej distribúcie v kompartmente extracelulárnej tekutiny.

Spôsob podávania

Len na intravenózne použitie.

Amikacin Fresenius Kabi sa má podávať len intravenóznou infúziou. Preferovaný čas podávania je 30 minút, ale môže byť až 60 minút.

Špeciálne odporúčanie pre intravenózne použitie v pediatrickej populácii

U pediatrických pacientov závisí množstvo použitého roztoku na riedenie od množstva amikacínu tolerovaného pacientom. Roztok má byť podaný infúziou počas 30 až 60 minút. Dojčatám sa má podať 1- až 2-hodinová infúzia.

V prípade, že sa u pediatrických pacientov odporúča riedenie, infúzny roztok sa pripraví pridaním požadovanej dávky k rovnakému množstvu (riedenie 1 + 1) jedného z roztokov na riedenie uvedených v časti 6.6, aby sa získal 0,25 % roztok (2,5 mg/ml) amikacínu (pozri časť 6.6).

Infúzne objemy zriedeného roztoku amikacínu 2,5 mg/ml:

Zriedený amikacín 2,5 mg/ml													
	Telesná hmotnosť												
	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
Amikacín v mg na kg telesnej hmotnosti													
7,5	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml
10	10,00 ml	20,00 ml	40,00 ml	50,00 ml	80,00 ml	120,00 ml	160,00 ml	200,00 ml	240,00 ml	280,00 ml	320,00 ml	360,00 ml	400,00 ml
15	15,00 ml	30,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	120,00 ml	180,00 ml	240,00 ml	300,00 ml	360,00 ml	420,00 ml	480,00 ml	540,00 ml	600,00 ml
20	20,00 ml	40,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	160,00 ml	240,00 ml	320,00 ml	400,00 ml	480,00 ml	560,00 ml	640,00 ml	720,00 ml	800,00 ml

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na aminoglykozidy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť je potrebná pri podávaní lieku pacientom s poruchou funkcie obličiek, so sluchovým alebo vestibulárnym poškodením, s neuromuskulárnymi poruchami a pacientom, ktorí boli liečení inými aminoglykozidmi bezprostredne pred podávaním amikacínu.

Neurotoxická/ototoxická

U pacientov liečených aminoglykozidmi sa môže vyskytnúť neurotoxická, ktorá sa prejavuje ako vestibulárna a/alebo bilaterálna sluchová ototoxická. Riziko ototoxicity vyvolanej aminoglykozidmi je väčšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u tých, u ktorých sa liečba predĺži o 5 – 7 dní, dokonca aj u zdravých osôb. Ako prvá sa zvyčajne objavuje porucha vnímania vysokých tónov a je zistiteľná len audiometrickým vyšetrením. Môže sa vyskytnúť vertigo a strata rovnováhy, a môžu byť dôkazom vestibulárneho poškodenia.

Ostatné prejavy neurotoxicity môžu zahŕňať znecitlivenie, mravčenie v koži, svalové záškľby a kŕče. U pacientov, u ktorých dôjde ku kochleárnemu alebo vestibulárnemu poškodeniu, sa počas liečby nemusia objaviť príznaky, ktoré by ich varovali pred rozvojom toxicity ôsmeho nervu, a po ukončení liečby sa môže objaviť úplná alebo čiastočná ireverzibilná bilaterálna hluchota alebo závažné vertigo. Ototoxická vyvolaná aminoglykozidmi je zvyčajne ireverzibilná.

Použitie amikacínu u pacientov s alergiou na aminoglykozidy v anamnéze alebo u pacientov, ktorí môžu mať subklinické poškodenie obličiek alebo ôsmeho nervu vyvolané predchádzajúcim podávaním nefrotoxických a/alebo ototoxických látok, sa má zvážiť s opatnosťou, pretože toxicita môže byť aditívna.

U týchto pacientov sa má amikacín používať iba vtedy, ak podľa názoru lekára výhody liečby prevažujú nad potenciálnymi rizikami.

Existuje zvýšené riziko ototoxicity u pacientov s mutáciami mitochondriálnej DNA (najmä so substitúciou nukleotidu 1555 A za G v géne 12S rRNA), aj keď hladiny aminoglykozidov v sére sú počas liečby v odporúčanom rozsahu. U takýchto pacientov treba zvážiť alternatívne možnosti liečby.

U pacientov s anamnézou relevantných mutácií alebo hluchoty indukovanej aminoglykozidmi sa má pred podaním zvážiť alternatívna liečba alebo genetické testovanie.

Renálna toxicita

Aminoglykozidy sú potenciálne nefrotoxické. Renálna toxicita nezávisí od dosiahnutej maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}).

Toxické účinky aminoglykozidov, vrátane amikacínu sú častejšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri podávaní vyšších dávok ako sú odporúčané dávky a ak sa prekročí odporúčaná dĺžka liečby. Nebola stanovená bezpečnosť liečby trvajúcej dlhšie ako 14 dní. Iné faktory, ktoré zvyšujú riziko aminoglykozidovej toxicity sú pokročilý vek a dehydratácia. Pri prejavoch dysfunkcie obličiek ako sú cylindrúria, prítomnosť leukocytov alebo červených krviniek, albuminúria, pokles klírensu kreatinínu, znížená špecifická hmotnosť moču, azotémia, zvýšenie sérového kreatinínu a oligúria je nutné znížiť denné dávky a/alebo predĺžiť interval medzi jednotlivými dávkami. Pri zvyšovaní azotémie alebo postupnom znižovaní objemu moču je nutné liečbu ukončiť.

Starší pacienti môžu mať zníženú funkciu obličiek, ktorá nemusí byť zjavná pri bežných skriningových vyšetreniach, ako je BUN (dusík močoviny v krvi) alebo sérová hodnota kreatinínu. Užitočnejšie môže byť stanovenie klírensu kreatinínu. Sledovanie funkcie obličiek u starších pacientov je počas liečby aminoglykozidmi mimoriadne dôležité.

Počas liečby musí byť pacient dobre hydratovaný a na začiatku liečby sa má vyhodnotiť funkcia obličiek, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Funkcia obličiek sa má starostlivo sledovať aj počas liečby.

Odporúča sa opakované audiometrické vyšetrenie, najmä u pacientov s vysokým rizikom. Vždy, keď je to možné, odporúča sa monitorovať sérové koncentrácie amikacínu dvakrát týždenne, aby sa predišlo vysokým koncentráciám, ktoré sú potenciálne toxické (pozri časť 4.2). Dôkaz ototoxicity (závraty, vertigo, tinitus, hučanie v ušiach a strata sluchu) alebo nefrotoxicity si vyžaduje prerušenie liečby alebo úpravu dávky.

Inaktivácia aminoglykozidov je klinicky významná len u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Inaktivácia môže pokračovať vo vzorkách telesných tekutín odobratých na analýzu, čoho výsledkom môžu byť nepresné hodnoty aminoglykozidov. S takýmito vzorkami treba primerane zaobchádzať (čo najrýchlejšie spracovať, zmraziť alebo ošetriť beta-laktamázou).

Neuromuskulárna toxicita

Po parenterálnej injekcii, topickej instilácii (ako pri ortopedickej a abdominálnej irigácii alebo pri lokálnej liečbe empyému) a po perorálnom užití aminoglykozidov bola hlásená neuromuskulárna blokáda a respiračná paralýza. Ak sa aminoglykozidy podávajú akoukoľvek cestou, najmä u pacientov dostávajúcich súbežne anestetiká alebo neuromuskulárne blokátory, má sa zvážiť možnosť respiračnej paralýzy (pozri časť 4.5). Ak sa vyskytne neuromuskulárna blokáda, respiračná paralýza sa môže zvrátiť soľami vápnika, ale môže byť nevyhnutná mechanická podpora ventilácie. Neuromuskulárna blokáda a paralýza svalov sa preukázali u laboratórnych zvierat, ktoré dostali vysoké dávky amikacínu.

Podávanie aminoglykozidov pacientom s neuromuskulárnym ochorením, ako je myasthenia gravis alebo parkinsonizmus, si vyžaduje osobitnú opatrnosť, pretože aminoglykozidy pôsobia na neuromuskulárne spojenia podobne ako kurare a môžu zhoršiť svalovú slabosť.

Iné

Aminoglykozidy aplikované lokálne ako súčasť chirurgického zákroku sú rýchlo a takmer úplne absorbované (s výnimkou močového mechúra). V súvislosti s výplachom operovanej časti tela liekmi s obsahom aminoglykozidov (bez ohľadu na rozsah) bol hlásený vznik ireverzibilnej hluchoty, zlyhanie obličiek a smrť následkom neuromuskulárnej blokády.

Pediatrická populácia

Aminoglykozidy sa majú podávať s opatrnosťou u nedonosených detí a novorodencov, pretože v dôsledku nezrelosti obličiek sa predlžuje polčas týchto liečiv v sére.

Tento liek obsahuje 177/354/708 mg sodíka na 50/100/200 ml fľašu, čo zodpovedá 8,85/17,7/35,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Synergický antibakteriálny účinok je výsledkom kombinácie s betalaktámovými antibiotikami.

Z dôvodu možnosti sčítania účinkov je potrebné sa vyhnúť súbežnému alebo bezprostredne nadväzujúcemu podávaniu iných neurotoxických, ototoxických alebo nefrotoxických látok systémovo alebo lokálne.

Toxicita amikacínu sa môže zvýšiť nasledujúcimi neurotoxickými a/alebo ototoxickými a/alebo nefrotoxickými látkami:

- Iné aminoglykozidy.
- Iné protiinfekčné chemoterapeutiká napr. bacitracín, amfotericín B, cefalosporíny, vankomycín, kanamycín, paromomycín, polymyxín B, kolistín.
- Pri súčasnom použití aminoglykozidov s cytostatikami na báze platiny existuje zvýšené riziko nefrotoxicity a možnosť výskytu ototoxicity: karboplatina (vo vysokých dávkach), cisplatina, oxaliplatina (najmä v prípadoch už prítomnej obličkovej nedostatočnosti).
- Imunosupresíva: cyklosporín, takrolimus.
- Rýchlo účinkujúce diuretiká, napr. furosemid alebo kyselina etakrynová (funkčná obličková nedostatočnosť v dôsledku dehydratácie, možný vlastný ototoxický účinok). Môže dôjsť k nezvratnej hluchote.

V prípade kombinácie amikacínu s potencionalne nefrotoxickou alebo ototoxickou látkou je nutné veľmi starostlivo monitorovať sluchovú funkciu a funkciu obličiek. V prípade súbežného podávania s rýchlo účinkujúcimi diuretikami je nutné monitorovať stav hydratácie pacienta.

Amikacín/metoxyfluránová anestézia

Aminoglykozidy môžu zvýšiť škodlivý účinok metoxyfluránu na obličky. Ak sa používajú súbežne, môže dôjsť k mimoriadne závažným neuropatiám.

Amikacín/myorelaxanciá a iné liečivá

Pri súbežnom podávaní amikacínu s myorelaxanciami (napr. d-tubokurarín), látkami s kurarovým účinkom, botulínovým toxínom, polymyxínovými antibiotikami, prokaínamidom, veľkým množstvom citrátovej krvi alebo inhalačných anestetík (napr. halotan) sa musí predpokladať, že sa neuromuskulárna blokáda spôsobená týmito liečivami zvýši. V prípade chirurgického zákroku musí byť anesteziológ informovaný o podávaní tohto lieku. Neuromuskulárnu blokádu vyvolanú aminoglykozidmi je možné zvrátiť podaním injekcie solí vápnika (pozri časť 4.9).

Zníženie sérovej aktivity sa môže objaviť, ak sú lieky aminoglykozidového alebo penicilínového typu podávané *in vivo* samostatne.

Pri súbežnom podávaní aminoglykozidov s bisfosfonátmi existuje zvýšené riziko hypokalcémie.

Súbežne podávaný tiamín (vitamín B1) môže byť neúčinný z dôvodu pôsobenia reaktívneho hydrogénsiričitanu sodného, ktorý je súčasťou amikacínium-sulfátu.

Indometacín môže u novorodencov zvyšovať plazmatické koncentrácie amikacínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existuje len obmedzené množstvo údajov o používaní aminoglykozidov u tehotných žien. Aminoglykozidy môžu spôsobiť poškodenie plodu. Aminoglykozidy prechádzajú placentou a boli hlásené prípady úplnej, ireverzibilnej, bilaterálnej kongenitálnej hluchoty u detí, ktorých matky dostávali streptomycín počas tehotenstva. Aj keď neboli hlásené nežiaduce účinky na plod alebo novorodencov pri liečbe tehotných žien inými aminoglykozidmi, potencionálne riziko poškodenia existuje. Ak je amikacín podávaný počas tehotenstva alebo ak pacientka otehotnie počas liečby týmto liekom, musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Amikacin Fresenius Kabi sa nemá používať počas tehotenstva pokiaľ si to nevyžaduje klinický stav pacientky. Ak je liečba nevyhnutná má prebiehať len pod dohľadom lekára (pozri časť 4.4).

Amikacín sa má podávať tehotným ženám a novorodencom iba vtedy, pokiaľ to je úplne nevyhnutné a iba pod dohľadom lekára (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či amikacín/jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/nezačať liečbu Amikacinom Fresenius Kabi sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity na myšiach a potkanoch neboli hlásené žiadne účinky na fertilitu ani fetálna toxicita.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri podávaní lieku ambulantným pacientom, sa odporúča opatrnosť pri vedení vozidla a obsluhovaní strojov vzhľadom na možné nežiaduce účinky ako sú poruchy rovnováhy.

4.8 Nežiaduce účinky

Za určitých podmienok vykazuje amikacín ototoxické a/alebo nefrotoxické účinky. U pacientov liečených amikacínom sa menej často pozoruje porucha funkcie obličiek a po vysadení lieku je zvyčajne reverzibilná.

Dôležitá poznámka k liečbe:

Poruche funkcie obličiek a poškodeniu sluchu spôsobenými neurologickými účinkami sa dá väčšinou zabrániť dodržiavaním preventívnych opatrení. Pred liečbou, počas nej a po nej kontrolujte stav obličiek, ako aj sluchu a rovnováhy. Udržiavajte primeranú hydratáciu a zabezpečte dostatočnú produkciu moču. Monitorujte koncentráciu liečiva v sére u pacientov s osobitným rizikom a primerane upravte dávkovanie (pozri časť 4.2).

Nežiaduce reakcie považované za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s liečbou sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použila táto terminológia:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

<i>Infekcie a nákazy:</i>	
Menej časté:	superinfekcia alebo kolonizácia (rezistentnými baktériami alebo kvasinkami)
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	
Zriedkavé:	anémia, leukopénia, granulocytopenia, trombocytopenia, eozinofília
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	
Zriedkavé:	reakcie z precitlivenosti ³
Veľmi zriedkavé:	anafylaktický šok
Neznáme:	skrížená alergická reakcia medzi aminoglykozidmi
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Zriedkavé:	hypomagneziémia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Menej časté:	závraty ¹ , vertigo ¹
Zriedkavé:	bolesť hlavy, migréna, parestézia, tremor
<i>Poruchy oka:</i>	
Menej časté	nystagmus ¹
Zriedkavé:	slepota ⁵ , infarkt sietnice ⁵
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	
Menej časté:	tinitus ¹ , tlak v ušiach ¹ , porucha sluchu ¹
Veľmi zriedkavé:	hluchota ¹
<i>Poruchy ciev:</i>	
Zriedkavé:	hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	
Zriedkavé:	respiračná depresia ⁴
Veľmi zriedkavé:	respiračná paralýza ⁴
Neznáme:	apnoe, bronchospazmus
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Menej časté:	nauzea ¹
Zriedkavé:	vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Zriedkavé:	kožná vyrážka, exantém, pruritus, urtikária (reakcie z precitlivenosti) ³
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Zriedkavé:	artralgia
Veľmi zriedkavé:	neuromuskulárna blokáda
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	
Menej časté:	poškodenie renálnych tubulov ² , porucha funkcie obličiek ²
Neznáme	toxická nefropatia, akútne zlyhanie obličiek
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Zriedkavé:	horúčka súvisiaca s liekom ³

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Zriedkavé: zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy (mierna a prechodná)

Ďalšie informácie o jednotlivých nežiaducich účinkoch

- (1) Tieto účinky sa pozorovali najmä pri podávaní vyšších dávok ako sú odporúčané dávky, pri liečbe dlhšej ako 10 dní, alebo pri neadekvátne zníženej dávke u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Primárnymi príznakmi vestibulárnych porúch sú závraty, nauzea a vracanie. Klinické vyšetrenie často odhalí nystagmus. Vestibulárne poruchy sú vo väčšine prípadov reverzibilné. Prvým príznakom kochleárnej poruchy býva často strata vnímania vysokých tónov ($\geq 4\,000$ Hz), ktorá predchádza strate sluchu a je zistiteľná len audiometricky.
- (2) Ďalším menej častým nežiaducim účinkom je poškodenie renálnych tubulov s poruchou funkcie obličiek. Mechanizmus poškodenia obličiek spočíva v akumulácii v lyzozómoch, inhibícii fosfolipázy a nekróze tubulárnych buniek po opakovanom podávaní amikacínu. Dávkovanie jedenkrát denne môže znížiť riziko nefrotoxicity. Poškodenie obličiek je v rôznej miere reverzibilné, ale zvyšuje riziko kumulácie, ktorý môže spôsobiť alebo zosilniť ototoxické účinky. Možné je zvýšenie koncentrácie kreatinínu v sére, prítomnosť albumínu, červených a bielych krviniek alebo cylindrických valcov v moči, urémie a oligúria.
- (3) Zriedkavé nežiaduce účinky sú reakcie z precitlivenosti ako sú exantém, svrbenie, žihľavka a horúčka súvisiaca s liekom.
- (4) V zriedkavých prípadoch, pri podaní intravenózne infúzie príliš rýchlo, môžu byť respiračné funkcie závažne utlmené. V izolovaných prípadoch to môže viesť k respiračnej paralýze; riziko je aj pri podávaní amikacínu súbežne s anestetikami a myorelaxanciami (pozri časť 4.5).
- (5) Amikacín nie je v liekovej forme na intravitreálne použitie. Po podaní amikacínu intravitreálne (injekčné podanie do oka) bola hlásená slepota a infarkt sietnice.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže vyvolať nefrotoxicitu, ototoxicitu alebo účinky kurarového typu (neuromuskulárna blokáda).

Liečba

V prípade predávkovania alebo toxických reakcií sa musí infúzia amikacínu zastaviť a na urýchlenie odstránenia amikacínu z krvi sa môže použiť nútená diuréza. Na odstránenie amikacínu, ktorý sa akumuluje v krvi môže tiež pomôcť peritoneálna dialýza alebo hemodialýza. Hemodialýza je pri odstraňovaní amikacínu z krvi účinnejšia ako peritoneálna dialýza.

U novorodencov je možné zvážiť výmennú transfúziu, avšak je potrebné toto opatrenie najprv konzultovať s odborníkom.

Na neutralizáciu kurarového účinku sú indikované soli vápnika. Pri respiračnej paralýze môže byť nevyhnutná mechanická podpora ventilácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, aminoglykozidové antibiotiká, iné aminoglykozidy, ATC kód: J01GB06.

Amikacín je polysyntetické aminoglykozidové antibiotikum odvodené od kanamycínu. Získava sa acyláciou aminoskupiny C-1 v časti molekuly 2-deoxystreptamínu kyselinou aminohydroxymaslovou.

Mechanizmus účinku

Amikacín pôsobí prostredníctvom inhibície syntézy proteínov v bakteriálnych ribozómoch cez interakciu s ribozomálnou RNA a následnou inhibíciou translácie u citlivých baktérii. To má za následok baktericídnu účinnosť.

FK/FD

Najdôležitejšie FK/FD parametre na predpovedanie baktericídneho účinku amikacínu sú pomer maximálnej koncentrácie v sére ($C_{\max}$) a minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) príslušného patogénu. Hodnota pomeru $C_{\max}/MIC$ 8:1 alebo 10:1 sa považuje za hodnotu, ktorá vedie k účinnému usmrteniu baktérií a predchádzaniu opätovnému množeniu baktérií.

Amikacín vykazuje *in vitro* a *in vivo* postantibiotický účinok. Postantibiotický účinok umožňuje predĺžiť dávkovací interval bez straty účinnosti proti väčšine gramnegatívnych baktérií.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia na amikacín môže byť spôsobená nasledujúcimi mechanizmami:

- Enzymatická inaktivácia: enzymatická modifikácia aminoglykozidových molekúl je najprevalentnejší mechanizmus rezistencie. Je sprostredkovaný acetyltransferázami, fosfotransferázami alebo nukleotidyltransferázami, ktoré sú kódované najmä plazmidmi. Ukázalo sa, že amikacín je účinný proti mnohým kmeňom rezistentným na aminoglykozidy z dôvodu jeho schopnosti odolávať degradácii pomocou enzýmov, ktoré inaktivujú aminoglykozidy.
- Znížená penetrácia a aktívny eflux: Tieto mechanizmy rezistencie sa pozorovali pri *Pseudomonas aeruginosa*. Najnovšie údaje indikujú podobné mechanizmy rezistencie pri *Acinetobacter* spp.
- Zmena cieľovej štruktúry: Modifikácie v rámci ribozómov sú príčinou rezistencie len ojedinele. Vznik rezistencie počas liečby nie je bežný. Čiastočná skrížená rezistencia medzi amikacínom a inými aminoglykozidovými antibiotikami existuje.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre amikacín a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Rozsah účinku amikacínu:

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch líšiť geograficky a časovo, a preto je žiaduce získať miestne informácie o rezistencii, obzvlášť pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyhľadať odporúčanie odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že prínos lieku je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií otázný.

Bežne citlivé druhy
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ^o
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</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> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Druhy, u ktorých získaná rezistencia môže byť problémom
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Inherentne rezistentné organizmy
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróby
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Iné mikroorganizmy
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o V čase publikácie tejto tabuľky neboli k dispozícii žiadne aktualizované údaje. Citlivosť je predpokladaná na základe primárnej literatúry, štandardných prác a odporúčaní týkajúcich sa liečby.

¹ Miera rezistencie izolátov od osobitných skupín pacientov, napr. pacienti s cystickou fibrózou, je $\geq 10\%$.

Iné informácie:

Pri liečbe grampozitívnych kokov je vhodné kombinovať aminoglykozidy s inými antibiotikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa neabsorbuje prakticky žiaden amikacín; preto môže byť podávaný len parenterálne. Maximálne sérové koncentrácie sa dosahujú 1 – 2 hodiny po infúzii. Sérový polčas je 2,2 – 2,4 hodín. Dlhší polčas je možné očakávať u pacientov so zlyhaním obličiek a u nedonosených detí a novorodencov.

Podanie dávky 7,5 mg/kg kontinuálnou i.v. infúziou počas 30 minút vedie k sérovej koncentrácii 38 µg/ml na konci infúzie. Pri podávaní dávky 15 mg/kg zdravým dobrovoľníkom kontinuálnou i.v. infúziou počas 30 minút bola nameraná sérová koncentrácia približne 77 µg/ml na konci infúzie a 47 µg/ml 1 hodinu po infúzii a 1 µg/ml 12 hodín po infúzii.

U starších pacientov s priemerným klírensom kreatinínu 64 ml/min, po podaní dávky 15 mg/kg i.v. infúziou počas 30 minút bola sérová koncentrácia 55 µg/ml na konci infúzie a 5,4 µg/ml 12 hodín po infúzii a 1,3 µg/ml 24 hodín po infúzii.

V štúdiách s opakovaným podávaním dávky neboli preukázané akumulčné účinky u ľudí s normálnou funkciou obličiek, ktorým boli podávané dávky 15 až 20 mg/kg jedenkrát denne.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem amikacínu je približne 24 l (28 % telesnej hmotnosti). Miera väzby na plazmatické proteíny bola stanovená na 4 % – 10 %.

Po podaní odporúčanej dávky, terapeutické hladiny amikacínu boli nájdené v kostiach, srdci, žlčníku, pľúcnom tkanive, moči, žlči, bronchiálnom sekréte, v spúte, v intersticiálnej tekutine, v pleurálnej a synoviálnej tekutine.

Dostatočne difunduje do zapálených mozgových blán. Približne 10 % až 20 % sérovej koncentrácie prechádza cez zdravé mozgové blany, čo sa môže zvýšiť na 50 %, keď sú mozgové blany zapálené. Amikacín sa akumuluje v renálnom kortexe a v tekutine vnútorného ucha a z týchto častí je len pomaly eliminovaná.

Amikacín prechádza placentárnou bariérou a je vylučovaný do mlieka u ľudí. Koncentrácie dosahujúce 20 % z koncentrácií liečiva v tele matky sa zistili v krvi plodu a plodovej vode.

Biotransformácia

Amikacín nie je v ľudskom tele metabolizovaný.

Eliminácia

U pacientov s normálnou funkciou obličiek je priemerný sérový klírens amikacínu 100 ml/min a renálny klírens 94 ml/min. Prevládajúca forma eliminácie amikacínu je glomerulárna filtrácia. Väčšia časť objemu (60 % – 82 %) je v nezmenenej forme vylúčená močom počas prvých 6 hodín. Iba veľmi malé množstvá sú vylúčené žlčou. U pacientov s normálnou funkciou obličiek je 91 % dávky amikacínu (i.m.) v nezmenenej forme vylúčených močom do 8 hodín a 95 % do 24 hodín.

Amikacín je možné odstrániť hemodialýzou a v nižšej miere aj peritoneálnou dialýzou. Podľa spôsobu dialýzy sa 50 % (rozmedzie 29 % – 81 %) alebo 40 % – 80 % podanej dávky odstráni do štyroch alebo 8 hodín, v uvedenom poradí.

Pediatrickí pacienti

Údaje zo skúšaní s viacnásobnými dennými dávkami ukázali, že hladina v cerebrospinálnom moku u normálnych dojčiat sa pohybuje okolo 10 až 20 % sérovej koncentrácie a pri meningitíde môže dosiahnuť 50 %.

Intravenózne podávanie

U novorodencov a najmä u nedonosených novorodencov je renálna eliminácia amikacínu znížená.

V štúdiu u novorodencov (1 – 6 dní po narodení) boli novorodenci rozdelení do skupín podľa pôrodnej hmotnosti (< 2 000, 2 000 – 3 000 a > 3 000 g). Amikacín sa podával intramuskulárne a/alebo intravenózne v dávke 7,5 mg/kg. Klírens u novorodencov > 3 000 g bol 0,84 ml/min/kg a eliminačný polčas bol okolo 7 hodín. V tejto skupine bol počiatočný distribučný objem 0,3 ml/kg a distribučný objem v rovnovážnom stave 0,5 ml/kg. V skupinách s nižšou pôrodnou hmotnosťou bol klírens/kg

nižší a polčas dlhší. Opakované podávanie dávky každých 12 hodín vo všetkých vyššie spomenutých skupinách nevykázalo akumuláciu po 5 dňoch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli hlavnými účinkami nefrotoxicita a ototoxicita. Nevykonali sa žiadne štúdie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu amikacínu.

V štúdiách reprodukčnej toxicity amikacín spôsobil od dávky závislú nefrotoxicitu pri gravidných potkanoch a ich plodoch a v štúdiách reprodukčnej toxicity na potomkoch myší, potkanov a králikov spôsobil zvýšenú úmrtnosť plodov. Existuje riziko poškodenia vnútorného ucha a obličiek plodu, ktoré sa vzťahuje na triedu aminoglykozidových antibiotík.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Amikacin Fresenius Kabi je lieková forma pripravená na použitie a nesmie sa miešať so žiadnymi inými liekmi (okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6), musí sa podávať osobitne a v súlade s odporúčaným dávkovaním a odporúčaným spôsobom podávania.

Za žiadnych okolností sa aminoglykozidy nesmú miešať v infúznom roztoku s betalaktamovými antibiotikami (napr. penicilíny, cefalosporíny), keďže toto môže vyvolať chemicko-fyzikálnu inaktiváciu kombinovaných liekov.

Chemické inkompatibility sú známe pre amfotericín, chlórťiazidy, erytromycín, heparín, nitrofurantoin, novobiocín, fenytoín, sulfadiazín, tiopental, chlórťetracyklín, vitamín B a vitamín C. Amikacín sa nesmie miešať s týmito liečivami.

Inaktivácia pri zmiešaní aminoglykozidov a betalaktamových antibiotík môže tiež pretrvávajúť pri odbere vzorky na meranie hladín antibiotík v sére, čoho následkom môže byť značné podhodnotenie s chybami dávkovania a riziko toxicity. Vzorky sa majú spracovať čo najrýchlejšie, zmraziť, alebo sa má pridať betalaktamáza.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti počas používania (po prvom otvorení/riedení):

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 24 hodín pri 25 °C a 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa spôsob otvorenia/riedenia neuskutočnil za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Infúzny roztok je dostupný vo fľaškách z polyetylénu s nízkou hustotou uzatvorených viečkom s gumeným diskom umožňujúcim vpichnutie ihly.

Veľkosti balenia: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml a 10 x 200 ml infúzneho roztoku.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Použiť sa môžu len číre roztoky bez viditeľných častíc.

Roztok sa má podávať sterilnou infúznou súpravou s použitím aseptickkej techniky. Infúznú súpravu naplňte roztokom, aby sa zabránilo vstupu vzduchu do systému.

Nespotrebovaný roztok zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami okamžite po použití.

Amikacin Fresenius Kabi je kompatibilný s nasledujúcimi infúznymi roztokmi:

- Ringerov roztok
- Ringerov roztok s mliečnanom
- Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- Injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)
- Injekčný roztok glukózy 100 mg/ml (10 %)

Pokyny na riedenie

Na získanie koncentrácie amikacínu 2,5 mg/ml sa má príslušné množstvo (v ml) amikacínu 5 mg/ml pre požadovanú dávku zmiešať s rovnakým množstvom jedného z horeuvedených infúzných roztokov.

Ďalšie informácie pozri v časti 4.2.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0066/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. apríla 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. júla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025