

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amikacin B. Braun 5 mg/ml infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg/ml intravenoosse infusioonilahus:

1 ml infusioonilahust sisaldab 5 mg amikatsiini (amikatsiinsulfaadina).

Üks 100 ml pudel sisaldab 500 mg amikatsiini (amikatsiinsulfaadina).

INN. *Amikacinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: 100 ml lahust sisaldab 15 mmol (354 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge värvitu vesilahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Amikatsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud raskete infektsioonide ravi (vt lõik 5.1), kui vähemtoksilised antimikroobsed ained ei ole efektiivsed:

- haiglatekkkesed alumiste hingamisteede infektsioonid, sh raske pneumoonia,
- kõhuõõne infektsioonid, sh peritoniit;
- tüsistunud ja korduvad kuseteede infektsioonid;
- naha ja pehmete kudede infektsioonid, sh põletushaavade infektsioonid;
- bakteriaalne endokardiit;
- operatsioonijärgsed kõhuõõne infektsioonid.

Amikatsiini võib kasutada ka patsientidel, kellel baktereemia on või võib olla seotud nimetatud infektsioonidega.

Tavaliselt kasutatakse amikatsiini kombineeritud ravi osana koos sobivate antibiootikumidega, mis toimivad vastavat infektsiooni põhjustavatesse bakteritesse.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Õige annuse väljaarvestamiseks on vajalik teada patsiendi ravieelne kehakaal.

Amikacin B. Braun 5 mg/ml infusioonilahuse manustamine infusioonipumba abil kindlustab täpse annustamise.

Vältimaks üleannustamist, tuleb iseäranis laste ravis kasutada kõige sobivamat ravimi tugevust.

#### *Ravimi kontsentratsiooni jälgimine*

Neerufunktsiooni hindamisel tuleb lähtuda seerumi kreatiniinist või endogeense kreatiniini kliirensist. Vere jääklämmastik (*blood urea nitrogen*, BUN) ei ole selleks piisavalt usaldusväärne näitaja. Ravi jooksul tuleb neerufunktsiooni regulaarselt uuesti hinnata.

Igal võimalusel tuleb mõõta amikatsiini kontsentratsiooni seerumis, tagamaks, et see on piisav, mitte liigne. Ravi ajal on soovitatav vaheldumisi mõõta nii tipp- kui püsikontsentratsioone seerumis.

Vältida tuleb tippkontsentratsioone (30...90 minutit pärast süsti) üle 35 mikrogrammi/ml ja püsikontsentratsioone (vahetult enne järgmist süsti) üle 10 mikrogrammi/ml.

Annust tuleb kohandada vastavalt näidustusele. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidele võib ravimit manustada üks kord ööpäevas; sel juhul võivad tippkontsentratsioonid olla üle 35 mikrogrammi/ml.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on tungivalt soovitatav jälgida plasmakontsentratsioone.

#### Ravi kestus

Ravi kogupikkus peaks sõltuvalt infektsiooni raskusest piirduma 7...10 päevaga. Tõsiste ja komplitseerunud infektsioonide korral, kus ravi amikatsiiniga ületab 10 päeva, tuleb amikatsiinravi sobivus üle vaadata, sest lõplik ravi jätkamine nõuab lisaks amikatsiini kontsentratsiooni jälgimisele seerumis ka neerufunktsiooni, kuulmis- ja vestibulaarfunktsiooni jälgimist.

Tundlike mikroorganismide poolt tekitatud infektsioonidega patsiendid peaksid soovitatud annuste kasutamisel ravile reageerima 24...48 tunni jooksul. Kui 3...5 päevaga kindlat kliinilist ravitulemust ei täheldata, tuleb ravi katkestada ning invasiivse organismi antibiootikumitundlikkus üle kontrollida. Ravivastuse puudumine võib olla tingitud organismi resistentsusest või kirurgilist drenaazi vajavate septiliste kollete olemasolust.

#### Normaalse neerufunktsiooniga patsiendid (kreatiniini kliirens $\geq 50$ ml/min)

##### *Täiskasvanud, noorukid ja üle 12-aastased lapsed (kehakaaluga üle 33 kg):*

Soovitatud annus intravenoosel manustamisel normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens  $\geq 60$  ml/min) täiskasvanutele ja noorukitele on 15 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, mida võib manustada üks kord ööpäevas või jagatuna 2 võrdseks annuseks, st 7,5 mg/kg 12-tunnise intervalliga.

Ööpäevane koguannus ei tohi ületada 1,5 g. Endokardiidi ja febrilise neutropeenia (palaviku ja neutropeeniaga patsient) korral tuleb manustada kaks korda ööpäevas, sest puuduvad andmed, mille alusel võiks soovitada manustamist üks kord ööpäevas.

##### *Imikud, väikelapsed ja lapsed (4 nädalat kuni 12 aastat):*

Normaalse neerufunktsiooniga lastele on (aeglase intravenoosse) infusiooni soovitatav annus 15...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, mida võib manustada 15...20 mg/kg kehakaalu kohta, üks kord ööpäevas, või 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 12 tunni järel. Endokardiidi ja febrilise neutropeenia korral tuleb manustada kaks korda ööpäevas, sest puuduvad andmed, mille alusel võiks soovitada manustamist üks kord ööpäevas.

##### *Vastsündinud:*

Esimene küllastusannus on 10 mg/kg kehakaalu kohta, millele järgneb 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 12 tunni järel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Enneaegsed vastsündinud:*

Enneaegsetele imikutele on soovitatav annus 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 12 tunni järel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Infundeeritavad annused normaalse neerufunktsiooniga patsientidele:

Annus (ml) mg/kg kehakaalu kohta											
Amikacin 5 mg/ml (100 ml = 500 mg)											
Amikacin, mg/kg kehakaalu kohta	Kehakaal										
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	ml
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	

Maksimaalne ööpäevane annus:

Ööpäevane koguanus ei tohi ületada 15...20 mg/kg kehakaalu kohta.

Annuse korrigeerimise vajaduse tõttu üks kord ööpäevas manustamisel ei ole amikatsiini annustamine soovitatav nõrgenenud immuunsusega, neerupuudulikkusega, tsüstilise fibroosi, astsiidi, ulatuslike põletushaavadega (enam kui 20% nahapinnast) ja eakatel patsientidel ning rasedatel.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid (kreatiini kliirens < 50 ml/min)

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (kreatiini kliirensiga < 50 ml/min) ei ole soovitatav amikatsiini manustada ühekordse ööpäevase annusena, kuna need patsiendid puutuvad pikaajaliselt kokku suurte püsikontsentratsioonidega. Annuste kohandamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, vt allpool.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kellele manustatakse ravimit tavapärasel annuses (kaks või kolm korda ööpäevas), tuleb igal võimalusel jälgida amikatsiini kontsentratsiooni seerumis, kasutades sobivaid analüüse. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb amikatsiini kuhjumise vältimiseks annuseid kohandada, pikendades normaalsete annuste manustamisintervalle või manustades ravimit fikseeritud ajavahemike järel, aga väiksemates annustes.

Mõlema meetodi puhul lähtutakse patsiendi kreatiini kliirensist või seerumi kreatiini sisaldusest, kuna need vastavad vähenenud neerufunktsiooniga patsientide aminoglükosiidide poolväärtusaegadele. Samaaegselt nimetatud annustamisskeemide kasutamisel, tuleb patsiente hoolikalt kliiniliselt ja laboratoorselt jälgida ning annuseid tuleb vajadusel kohandada (k.a annuse kohandamine dialüüsi puhul).

Normaalsete annuste manustamisintervallide pikendamine

Kui kreatiini kliirens ei ole teada ja patsiendi seisund on stabiilne, arvestatakse normaalse üksikannuse (s.t annus, mida manustatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidele kaks korda ööpäevas – 7,5 mg/kg) annustevaheline intervall tundides valemiga 9 korda seerumi kreatiini sisaldus. Kui näiteks kreatiini kontsentratsioon on 2 mg/100 ml, tuleb soovitatav individuaalne üksikannus (7,5 mg/kg kehakaalu kohta) manustada iga 2 x 9 = 18 tunni järel.

Annuste vähendamine normaalsete manustamisintervallide puhul

Kui seerumi analüüsides tulemused ei ole teada ja patsiendi seisund on stabiilne, võib neerufunktsiooni kahjustuse ulatuse määramiseks ning sellest lähtuvaks annuste kohandamiseks kasutada saadaolevaid seerumi kreatiini sisalduse ning kreatiini kliirensi andmeid.

Kroonilise neerupuudulikkusega ja teadaoleva kreatiini kliirensiga patsientidel on amikatsiini küllastusannus 7,5 mg/ kg kehakaalu kohta. 12-tunnise intervalliga manustatavat säilitusannust tuleb vähendada proportsionaalselt patsiendi kreatiini kliirensi määra langusega ning seda arvutatakse järgmiselt:

$\text{amikatsiini vähendatud annus [mg]} = \frac{\text{kreatiini kliirens}_{\text{hetkel}} \text{ [ml/min]}}{\text{kreatiini kliirens}_{\text{normaalne}} \text{ [ml/min]}} \times \text{amikatsiini väljaarvutatud küllastusannus}$
---

Ravijuhisena võetavad väärtused on antud järgnevas tabelis:

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Amikatsiini ööpäevane annus (ml/kg kehakaalu kohta päevas)	12-tunnise intervalliga manustatav amikatsiini annus patsientidele kehakaaluga 70 kg (mg)
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

Ülaltoodud annused ei ole ranged soovitusel, vaid pigem suunistena annuste määramisel, kui amikatsiini sisalduse määramine seerumis ei ole teostatav.

Alternatiivina võib 12-tunniste intervallidega annuse määramiseks (patsientidel, kelle kreatiniini püsikontsentratsioonid on teada) jagada normaalse soovitusliku annuse patsiendi seerumi kreatiniiniga.

#### Hemo- või peritoneaaldialüüsil olevad haiged

Hemodialüüs puhastab vere lihtsalt amikatsiinist, üle 90% annusest eemaldatakse 4 tunni jooksul. Anuurilisele patsiendile manustatakse tavaline algannus (7,5 mg/kg). Pärast hemodialüüsi manustatavad järgnevad annused on ligikaudu 2,5...3,75 mg/kg.

Oluline on jälgida sisaldust seerumis.

#### Peritoneaaldialüüsil olevad haiged

Selle efektiivsus on oluliselt väiksem, 12 tunni jooksul saab eemaldada ainult 30% manustatud annusest.

#### Annustamine üks kord ööpäevas

Suurenenud jaotusruumalaga kliinilistes olukordades on algannus, küllastusannus, vahemikus 20...30 mg/kg ja seejärel tuleb seda kohandada  $C_{max}$ -i järgi.

#### Eakad patsiendid

Eakatele patsientidele manustatakse terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseks plasmas väiksemaid säilitusannuseid kui noorematele täiskasvanutele.

#### Rasvunud patsiendid

Amikatsiin tungib rasvkoesse halvasti. Rasvunud patsientidel soovitatakse annus arvutada kohandatud kaalul.

Annustamise aluseks oleva kaalu arvutamise valem rasvunud patsientidel (P1):

$$P1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$$

PI = ideaalkaal

PA = praegune kaal

Maksimaalset ööpäevast annust 1,5 g ei tohi ületada.

#### Astsiidiga patsiendid

Saavutamaks adekvaatset kontsentratsiooni seerumis, tuleb, arvestades suhteliselt suurt jaotuvust ekstratsellulaarsesse vedelikku, manustada suuremaid annuseid.

#### Manustamisviis

Intravenoosne.

Täiskasvanutel on ühe infusiooni soovitatav kestus 30 minutit, kuid võib kesta kuni 60 minutit.

Lastele tuleb lahus manustada 30...60 minuti jooksul. Imikutele infundeerimise kestus on 1...2 tundi.

Ravim on kasutusvalmis ja ainult ühekordseks kasutamiseks, seda ei ole vaja enne kasutamist lahjendada.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus amikatsiini või teiste aminoglükosiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Varem esinenud ülitundlikkuse või aminoglükosiididele tekkinud raskete toksiliste reaktsioonide puhul võivad mistahes aminoglükosiidid olla vastunäidustatud, kuna patsientidel on teadaolevalt ristuv ülitundlikkus sellesse ravimrühma kuuluvate ravimite suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatus on vajalik ravimi manustamisel patsientidele, kellel esineb ükskõik milline loetletud seisunditest:

- neerufunktsiooni kahjustus;
- kuulmis- või vestibulaaraparaadi kahjustus;
- neuromuskulaarsed haigused (nt *myasthenia gravis*, parkinsonism, kuna aminoglükosiidide võimalik kuraaresarnane toime neuromuskulaarsele üleminekule võib lihaskõhust suurendada);
- juhul, kui patsienti on vahetult enne amikatsiini manustamist ravitud mõne teise aminoglükosiidiga.

Parenteraalsete aminoglükosiididega ravitavaid patsiente tuleb kliiniliselt hoolikalt jälgida võimaliku ototoksilisuse ja nefrotoksilisuse tõttu.

**Aminoglükosiidide, sh amikatsiini, toksilised toimed esinevad sagedamini neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, juhul, kui manustatavad annused on suured ja kui ravi kestust pikendatakse.**

Üle 14 päeva kestva ravi ohutust ei ole uuritud.

Teised aminoglükosiidide toksilisust suurendavad faktorid on kõrge vanus ja dehüdratatsioon.

#### Neuro-/ototoksilisus

Aminoglükosiididega ravitud patsientidel võib esineda neurotoksilisust, mis avaldub vestibulaarse ja/või bilateraalse auditoorse ototoksilisusena. Aminoglükosiididest indutseeritud ototoksilisuse risk on suurem neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või neil, kellel ravi kestus on pikem kui 5...7 päeva, seda ka tervetel patsientidel.

Kõigepealt ilmneb kurtus kõrge sagedusega helidele ja seda on võimalik tuvastada ainult audiomeetrilise uuringuga. Tekkida võib vertiigo, mis võib olla vestibulaarse vigastuse ilminguks. Teiste neurotoksilisuse ilmingute hulka võivad kuuluda tuimus, torkimistunne nahal, lihaste tõmbused ja krampid.

Patsientidel, kellel kujunevad välja kohleaar- või vestibulaarkahjustused, ei pruugi ravi ajal esineda sümptomeid, mis hoiataksid neid väljakujuneva VIII kraniaalnärvi toksilisuse eest ning pärast ravimi võtmise lõpetamist võib tekkida täielik või osaline pöördumatu kurtus või invaliidistav vertiigo. Vt ka lõik 4.8.

Aminoglükosiididest indutseeritud ototoksilisus on üldjuhul pöördumatu.

#### Neuromuskulaarne toksilisus

Parenteraalse süste, paikse instillatsiooni (nt ortopeediline ja abdominaalne irrigatsioon või empüeemi paikne ravi) ja aminoglükosiidide suukaudse ravi järel on teatatud neuromuskulaarse blokaadi ja hingamisteede halvatuses juhtudest.

Hingamisteede halvatuses võimalusega tuleb arvestada aminoglükosiidide manustamisel (ükskõik millisel teel), seda eriti patsientidel, kes saavad samaaegselt neuromuskulaarseid blokaade esilekutsuvaid ravimeid. Vt ka lõik 4.5.

Neuromuskulaarse blokaadi tekkimisel võivad kaltsiumisoolad hingamisteede halvatuses reverseerida, selleks võib aga vaja minna mehaanilist hingamisabi. Laboriloomadel on amikatsiini suurte annuste juures esinenud neuromuskulaarset blokaadi ja lihaskõhust.

## **Nefrotoksilisus**

Aminoglükosiidid on potentsiaalselt nefrotoksilised. Nefrotoksilisus ei sõltu tippkontsentratsioonist plasmas ( $C_{\max}$ ). Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ja suuri annuseid või pikaajalist ravi saavatel patsientidel on nefrotoksilisuse risk suurem.

Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt hüdreerida ning enne ravi alustamist ning igal ravipäeval tuleb tavameetoditega hinnata neerufunktsiooni. Vt lõik 4.2.

Kui tekivad neerufunktsiooni kahjustusele viitavad sümptomid, nt silinduuria, leukotsüüdid või erütrotsüüdid uriinis, albuminuuria, kreatiniini kliirensi langus, uriini erikaalu langus, hüperasoteemia, vere jääklämmastiku sisalduse tõus, seerumi kreatiniini sisalduse tõus ja oliguuria, tuleb päevaseid annuseid vähendada ja/või annuste vahelist intervalli pikendada.

Asoteemia suurenedes või uriini koguse astmelisel vähenemisel tuleb ravi katkestada.

## **Patsiendi jälgimine**

Neerufunktsiooni ja VIII kraniolaarvõõre funktsioone tuleb hoolikalt jälgida, seda eriti patsientidel, kellel on või kahtlustatakse ravi alguses neerufunktsiooni kahjustust ning samuti neil, kelle neerufunktsioon on alguses normaalne, kuid kellel kujunevad ravi käigus välja neerufunktsiooni kahjustuse nähud. Amikatsiini kontsentratsioon seerumis tuleb piisava sisalduse tagamiseks ning potentsiaalselt toksilise taseme vältimiseks igal võimalusel jälgida. Uriini tuleb uurida erikaalu languse, valkude eritumise suurenemise ja rakkude või silindrite sisalduse osas. Perioodiliselt tuleb mõõta vere jääklämmastikku, seerumi kreatiniini või kreatiniini kliirensit. Patsientidelt, kes on testimiseks piisavalt vanad, tuleb võimalusel teha perioodiliselt audiogramme, seda eriti suure riskiga patsientide puhul. Ototoksilisuse (pearinglus, vertiigo, tinnitus, kohin kõrvus ja kuulmislangus) või nefrotoksilisuse nähtude esinemisel tuleb ravimi võtmine katkestada või annust kohandada. Vt lõik 4.8.

Amikatsiinravi tuleb lõpetada tinnituse või subjektiivse kuulmislanguse ilmnemisel või kui järelkontrollil näitab audiogramm kõrge sagedusega helide kuulmise olulist langust.

Sarnaselt teiste antibiootikumidega võib amikatsiini kasutamisel tekkida ravile allumatute organismide vohamine. Sel juhul tuleb rakendada asjakohaseid ravimeetmeid.

Kirurgiliste protseduuride käigus paikset manustatud aminoglükosiidid imenduvad kiirelt ja peaaegu täielikult (väljaarvatud kusepõiest). Pöördumatut kuulmiskahjustust, neerupuudulikkust ja neuromuskulaarsest blokaadist tingitud surmajuhtumeid on kirjeldatud seoses kirurgilise pinna loputamisel aminoglükosiididega (ulatus ei ole oluline).

Amikatsiini intravitreosse manustamise (süst silma) järgselt on teatatud makulaarsest infarktist, mis on mõnikord lõppenud püsiva nägemise kaotusega.

## Eakad

Eakatel võib olla neerufunktsioon halvenenud, mis ei pruugi avalduda rutiinsetes sõeluuringutes, nagu vere jääklämmastiku või seerumi kreatiniini määramine. Rohkem võib kasu olla kreatiniini kliirensi määramisest. Eakatel patsientidel on neerufunktsiooni jälgimine aminoglükosiididega ravimise ajal eriti oluline.

## Lapsed

Enneaegsetel lastel ja vastsündinutel tuleb aminoglükosiide kasutada ettevaatusega, sest selliste patsientide neerufunktsioon ei ole lõplikult välja arenenud, mis võib põhjustada nende ravimite seerumi poolväärtsaja pikenedamist.

## Erihoiatused/ettevaatusabinõud abiainetes osas

Ravim sisaldab 354 mg naatriumi 100 ml-s pudelis, mis on võrdne 17,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

## Toime laboratoorsetele analüüsidele

Tsefalosporiinidega koosmanustamisel võivad seerumi kreatiniini analüüsitulemused olla ebaõigelt kõrged.

Aminoglükosiidide analüüsimiseks võetud proovides (nt seerum, seljaajuvedelik jms) võib amikatsiini ja beeta-laktaamantibiootikumide vastastikune inaktivatsioon jätkuda, andes seega ebaõiged tulemused. Seetõttu tuleb proove analüüsida vahetult pärast võtmist või need tuleb külmutada või beeta-laktaamantibiootikum tuleb beetalaktamaasi lisamisega inaktiveerida. Aminoglükosiidi inaktiveerimine on kliiniliselt oluline ainult raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

##### **Beeta-laktaamantibiootikumid**

Amikatsiini *in vivo* koosmanustamine (erinevad manustamisteed) aminoglükosiidide või penitsilliini-tüüpi ravimitega võib viia seerumi aktiivsuse vähenemisele.

##### **Teised neurotoksilised, ototoksilised või nefrotoksilised ained**

Võimaliku aditiivse toime tõttu tuleb vältida teiste neuro-, oto- või nefrotoksiliste ainete samaaegset või järjestikust, nii süsteemset kui paikset manustamist.

Amikatsiini toksilisus võib järgmiste neuro- ja/või oto- ja/või nefrotoksiliste ainetega suurenda:

- teised parenteraalsed aminoglükosiidid (nt kanamütsiin, paromomütsiin)
- teised infektsioonivastased kemoterapeutikumid, nt
  - batsitratsiin,
  - amfoteritsiin B,
  - tsefalosporiinid (nt tsefaloridiin),
  - vankomütsiin,
  - polümüksiinid (polümüksiin B, kolistiin),
  - viomütsiin
- platinat sisaldavad tsütostaatikumid:
  - karboplatiin (suurtes annustes),
  - tsisplatiin,
  - oksaliplatiin (eriti eelneva neerupuudulikkuse foonil)
- immuunosupressandid:
  - tsüklosporiin,
  - takroliimus
- kiire toimega diureetikumid, nt
  - furosemiid,
  - etakrüünhape (tugev oluline ototoksiline toime, aminoglükosiidide toksilisust võib veelgi suurendada diureetikumide dehüdreeriv toime ning aminoglükosiidide suurenenud kontsentratsioon seerumis ja kudedes)
- amikatsiin/metoksüfluraan anesteesia:
  - aminoglükosiidid võivad suurendada metoksüfluraani neere kahjustavat toimet; kooskasutamisel võib esineda äärmiselt tugevat neuropaatiat.

Kui amikatsiini kombineeritakse potentsiaalselt nefro- või ototoksiliste ainetega, tuleb väga hoolikalt jälgida kuulmisvõimet ja neerufunktsiooni. Manustamisel koos kiiretoimelise diureetikumiga tuleb patsiendi hüdratsiooniseisundit jälgida.

##### **Amikatsiin/lihaslõõgastid ja teised neuromuskulaarse toimega ained**

Amikatsiini manustamisel koos

- neuromuskulaarsete blokaatorite (nt suksinüülkoliin, dekametoonium, atrakuurium, rokuroonium, vekuroonium),
  - suure koguse tsitreeritud vere või
  - anesteetikumidega
- võib eeldada, et nende ravimite esilekutsutud neuromuskulaarne blokaad süveneb ning võib lõppeda hingamisteede halvatusena.
- Operatsiooni vajadusel peab anestezioloog olema informeeritud, et patsiendile on seda ravimit manustatud.

Kaltsiumisoolade manustamine antagoniseerib aminoglükosiididest tingitud neuromuskulaarse blokaadi (vt lõik 4.9).

### **Indometatsiin**

Indometatsiin võib vastsündinutel suurendada amikatsiini plasmakontsentratsiooni.

### **Bisfosfonaadid**

Aminoglükosiidide koosmanustamisel bisfosfonaatidega suureneb hüpokaltseemia risk.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### *Rasedus*

Aminoglükosiidide kasutamise kohta rasedatel naistel on piiratud andmed. Aminoglükosiidid võivad loodet kahjustada. Aminoglükosiidid läbivad platsentaarbarjääri ja on teateid täielikust, pöördumatust kahepoolsest kaasasündinud kurtusest nendel lastel, kelle emad on raseduse ajal saanud ravi streptomütsiiniga. Kuigi teiste aminoglükosiididega ravitud rasedatel loote ja vastsündinu kõrvaltoimeid ei ole täheldatud, jääb siiski potentsiaalne risk. Kui amikatsiini on kasutatud raseduse ajal või naine rasestub ravi ajal, tuleb teda informeerida ravimi võimalikust loodet kahjustavast toimest.

Amikacin 5 mg/ml infusioonilahust ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kus naise kliiniline seisund seda nõuab. Kui ravi osutub vajalikuks, tuleb see läbi viia meditsiinilise jälgimise tingimustes (vt lõik 4.4).

### *Imetamine*

Ei ole teada, kas amikatsiin/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Tuleb langetada otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/loobuda ravist Amikacin 5 mg/ml infusioonilahusega, võttes arvesse rinnaga toitmise vajalikkust lapsele ja ravist saadavat kasu emale.

### *Fertiilsus*

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega toimeid fertiilsusele ei kirjeldatud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

Manustamisel ambulatoorsetele patsientidele on autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel vajalik ettevaatus, sest võivad esineda kõrvaltoimed, nt tasakaaluhäired (vt lõik 4.8), kuna need võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõik aminoglükosiidid võivad indutseerida ototoksilisust, nefrotoksilisust ja neuromuskulaarset blokaadi. Neid toksilisusi esineb sagedamini neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, teiste ototoksiliste või nefrotoksiliste ravimitega ravitavatel patsientidel ning patsientidel, keda ravitakse soovitatust kauem ja/või suuremate annustega (vt lõik 4.4).

Allpool on loetletud kõrvaltoimed, mis on võimalikult raviga seotud, organsüsteemide kaupa ja absoluutse esinemissageduse järgi.

- Väga sage  $\geq 1/10$  ravitud patsientidest
- Sage  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$  ravitud patsientidest
- Aeg-ajalt  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$  ravitud patsientidest
- Harv  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$  ravitud patsientidest
- Väga harv  $< 1/10\ 000$  ravitud patsientidest
- Teadmata esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Üksikasjalikum teave spetsiifiliste kõrvaltoimete kohta, mis on märgitud indeksiga "a" või "b", vt lõik 4.8.



<i>Infektsioonid ja infestatsioonid:</i>	
Aeg-ajalt:	Suprainfektsioonid või kolonisatsioon resistentsete bakterite või pärmseentega <sup>a</sup>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Harv:	Aneemia, eosinofiilia
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Teadmata:	Anafülaktilised reaktsioonid (anafülaktilised reaktsioonid, anafülaktiline šokk, anafülaktoidsed reaktsioonid, ülitundlikkus; avaldumisvormid vt ka lõigud „ <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i> ” ja „ <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> ”
<i>Ainevahetuse ja toitumishäired:</i>	
Harv:	Hüpomagneseemia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Aeg-ajalt:	Peeringlus <sup>a</sup> , vertiigo <sup>a</sup>
Harv:	Peavalu, paresteesia <sup>a</sup> , treemor <sup>a</sup> , tasakaaluhäired <sup>a</sup>
Teadmata:	Paralüüs <sup>a</sup>
<i>Silma kahjustused:</i>	
Harv:	Pimedaksjäämine <sup>b</sup> , võrkkesta infarkt <sup>b</sup>
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	
Harv:	Tinnitus <sup>a</sup> , hüpakuusia <sup>a</sup>
Teadmata:	Kurtus <sup>a</sup> , neurosensoorne kurtus <sup>a</sup>
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	
Harv:	Hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	
Väga harv:	Respiratoorne paralüüs <sup>d</sup> (üksikjuhud)
Teadmata:	Apnoe, bronhospasm
<i>Seedetraktihäired:</i>	
Aeg-ajalt:	Iiveldus, oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Aeg-ajalt:	Lööve
Harv:	Pruuritus, urtikaaria
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Harv:	Artralgia, lihastõmbused
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Aeg-ajalt:	Neerutuubulite kahjustus
Harv:	Oliguuria <sup>a</sup> , vere kreatiniinisalduse tõus <sup>a</sup> , albuminuuria <sup>a</sup> , asoteemia <sup>a</sup> , punalibled uriinis <sup>a</sup> , valgelibled uriinis <sup>a</sup>
Teadmata:	Äge neerupuudulikkus, toksiline nefropaatia, rakud uriinis <sup>a</sup>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Harv:	Palavik

#### Teave teatud kõrvaltoimete kohta

<sup>a</sup> Vt lõik 4.4.

<sup>b</sup> Amikatsiin ei ole formuleeritud silmasiseseks kasutamiseks. Amikatsiini intravitreosse manustamise (süst silma) järgselt on teatatud pimedaksjäämisest ja võrkkesta infarktist.

Muutused neerufunktsioonis pöörduvad üldjuhul pärast ravimi võtmise lõpetamist. VIII kraniaalnärvile avaldub toksiline toime võib põhjustada kuulmislangust, tasakaalukaotust või mõlemat. Amikatsiin mõjutab eelkõige kuulmisfunktsioone. Kohleaarhäirete hulka kuulub kurtus kõrgsageduslike helide osas, mis tekib tavaliselt enne kliinilist kuulmislangust; seda saab tuvastada audiomeetrite testidega (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada nefrotoksilisust, ototoksilisust või kuraare-taolist efekti (neuromuskulaarset blokaadi).

#### *Ravi*

Üleannustamisel või toksiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb amikatsiini infusioon lõpetada ja amikatsiini vereringest eritumise kiirendamiseks rakendada peritoneaalset dialüüsi või hemodialüüsi. Jätkuv arteriovenoosne hemofiltratsioon võib samuti aidata verre kuhjunud amikatsiini eemaldada. Vastsündinul võib kaaluda plasmaforeesi ehkki enne seda protseduuri on vajalik eksperdi hinnang. Hingamisseiskusega neuromuskulaarse blokaadi korral tuleb rakendada asjakohast ravi, sh ioniseeritud kaltsiumi (nt glükonaadi või laktobionaadina 10...20% lahuses) manustamine. Respiratoorse paralüüsi korral tuleb rakendada kunstlikku hingamist.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised aminoglükosiidid, ATC-kood: J01GB06

Amikatsiin on poolsünteetiline aminoglükosiidantibiootikum, tuletatud kanamütsiinist. See on saadud atsetüleerimisel amino-hüdroksüvõihappega 2-deoksüstrepamiini poolse C-1 aminogrupi juures.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Kõige olulisemad farmakokineetika/farmakodünaamika parameetrid ennustamaks amikatsiini bakteritsiidset toimet on maksimaalse seerumikontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) suhe vastavale patogeeni.  $C_{max}/MIC$  suhet 8 : 1 või 10 : 1 loetakse efektiivseks baktereid surmavaks ja bakterite uuesti kasvamist vältivaks suhteks.

Amikatsiinil on postantibiootiline toime nii *in vitro* kui *in vivo*. Postantibiootiline toime lubab pikendada annustamisintervalli ilma enamuse gram-negatiivsete bakterite vastase toime kadumiseta.

#### Toimemehhanism

Amikatsiin toimib läbi bakteriraku ribosoomi valgusünteesi inhibeerimise koostoimes ribosomaalse RNA ja sellele järgneva tundliku mikroobi translatsiooni inhibeerimisega. See tagab bakteritsiidse toime.

#### Resistentsuse mehhanism(id)

Resistentsus amikatsiinile kujuneb järgmiste mehhanismide abil.

- Ensümaatilise inaktivatsioon: aminoglükosiidi molekuli ensümaatilise modifitseerimine on kõige väljendunud resistentsuse mehhanism. Seda vahendavad atsetüültransferaasid, fosfotransferaasid või nukleotiidültransferaasid, mis on plasmiidide poolt kodeeritud. Tänu oma vastupanuvõimele aminoglükosiidi inaktiveerivate ensüümidele on amikatsiin näidanud oma efektiivsust paljude aminoglükosiid-resistentsete bakterite vastu
- Vähenenud penetratsioon ja aktiivne väljutamine: neid resistentsuse mehhanisme on täheldatud *Pseudomonas aeruginosa* korral. Hiljutised andmed viitavad sama mehhanismi ilmsikstulekule ka *Acinetobacter* spp puhul.

Toimekoha struktuuralsed muutused: modifikatsioon ribosoomi siseselt on olnud resistentsuse tekkemehhanismiks ainult üksikjuhtudel. Amikatsiin ja teised aminoglükosiidantibiootikumid on osaliselt ristresistentset.

### **Kliiniline efektiivsus ja ohutus**

#### **Murdepunktid**

Vastavalt EUCAST'ile kehtivad amikatsiinile järgmised piirväärtused:

Mikroorganism	EUCAST murdepunktid (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> ; <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> ja <i>Staphylococcus</i>	8	16
Liigiga mitteseotud murdepunktid <sup>1*</sup>	8	16

\*Need põhinevad peamiselt seerumi farmakokineetikal.

1) murdepunktid on seotud amikatsiini intravenoosse annuse 15 mg/kg ööpäevas manustamisega

#### Amikatsiini toimespekter:

Omandatud resistentsuse esinemine võib teatud liikide jaoks geograafiliselt ja ajaliselt varieeruda, mistõttu on vajalik kohalik informatsioon resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravis.

Kui kohalikul tasandil on resistentsus selline, et vähemalt mõnede infektsioonitüüpide puhul kasutamine võiks osutada küsitavaks, tuleks vajadusel ekspertidega nõu pidada.

<b>Tavaliselt tundlikud liigid</b>
<b>Gram-positiivsed aeroobid</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>0</sup>
<b>Gram-negatiivsed aeroobid</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>0</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<i>Salmonella enterica</i> <sup>0</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>0</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<b><i>Shigella spp.</i></b>
<b>Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleem</b>
<b>Gram-positiivsed aeroobid</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>Gram-negatiivsed aeroobid</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Loomupäraselt resistentsed patogeendid</b>
<b>Gram-positiivsed aeroobid</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<b><i>Streptococcus spp.</i></b>
<b>Gram-negatiivsed aeroobid</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaeroobid</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<b>Teised mikroorganismid</b>

<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

<sup>1</sup> Isolaatide resistentsuse määr teatud patsientide grupis, nt tsüstilise fibroosiga patsientidel on  $\geq 10\%$

<sup>0</sup> Nende tabelite avaldamise ajale ei olnud uuendatud andmeid saadaval. Erikirjanduses, standardsetes teatmikes ja ravisoovitustes eeldatakse vastuvõtlikkust.

### *Muu teave*

Aminoglükosiide on väga hea kombineerida teiste gram-positiivsete kokkide vastaste antibiootikumidega.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine*

#### Plasmakontsentratsioonid

Suukaudsel manustamisel amikatsiin praktiliselt ei imendu, seda saab manustada ainult parenteraalselt. Seerumi kontsentratsioonimaksimum saabub 1...2 tundi pärast infusiooni. Seerumi poolväärtusaeg on 2,2...2,4 tundi. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ja enneaegsetel või ajalistel vastsündinutel on eeldatavasti poolväärtusaeg pikem. 7,5 mg/kg annuse manustamisel tervetele täiskasvanutele 30-minutilise intravenoosse püsiinfusioonina oli infusiooni lõpuks keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 38 mikrogrammi/ml. Annuse 15 mg/kg manustamisel 30-minutilise intravenoosse infusioonina tervetele täiskasvanutele oli infusiooni lõpuks maksimaalne seerumikontsentratsioon ligikaudu 77 mikrogrammi/ml ning kontsentratsioonid 1 ja 12 tundi pärast infusiooni vastavalt 47 ja 1 mikrogrammi/ml.

Eakatel haigetel, keskmise kreatiini kliirensiga 64 ml/min, oli keskmine maksimaalne seerumisisaldus 55 mikrogrammi/ml pärast 15 mg/kg manustamist 30-minutilise veeniinfusioonina ning sisaldused 12 ja 24 tundi pärast infusiooni lõppu vastavalt 5,4 ja 1,3 mikrogrammi/ml. Korduval 15...20 mg/kg annuse manustamise uuringutes, kus ravimit manustati normaalse neerufunktsiooniga patsientidele üks kord ööpäevas, kumuleerumist ei täheldatud.

### *Jaotumine*

Amikatsiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 24 l (28% kehakaalust). Seondumine verevalkudega on vahemikus 4...10%.

Soovitava annuse manustamisel saavutatakse amikatsiini terapeutiline kontsentratsioon luudes, südames, sapipõies, kopsukoes, uriinis, sapis, bronhisekreedis, rögas, interstitsiaalses vedelikus, pleura- ja sünoviaalvedelikus.

Ravim tungib piisavas koguses põletikulise ajukelme korral liikvorisse. Ravimi kontsentratsioon liikvoris on ligikaudu 10...20 % vereseerumis olevast terve ajukelme korral, mis suurenes meningiidi korral 50%-ni.

Aine kuhjub neerukoore ja sisekõrvavedelikku, ning nendest ruumist eritub ta väga aeglaselt.

Amikatsiin läbib platsentaarbarjääri ja eritub inimese rinnapiima. Maksimaalne kontsentratsioon loote vereseerumis ja amnionivedelikus on ligikaudu 20 % ema maksimaalsest seerumikontsentratsioonist.

### *Biotransformatsioon*

Amikatsiin inimese organismis ei metaboliseeru.

### *Eritumine*

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on amikatsiini seerumi kliirens 100 ml/min ja reaalne kliirens 94 ml/min. Amikatsiin elimineerub eritub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel. Enamus mahust (60...82%) eritub muutumatu kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul. Väike osa eritub sapiga. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel eritus uriiniga 91% intramuskulaarselt manustatud annusest esimese 8 tunni ja 95% 24 tunniga.

90% amikatsiinist saab eemaldada hemodialüüsi abil nelja tunni jooksul.

## Lapsed

Uuringus väikelastel, kus ravimit manustati mitme annusena päevas, oli ravimi kontsentratsioon liikvoris 10...20% vereseerumis olevast, mis suurenes meningiidi korral 50%-ni.

## Intravenoosne manustamine

Vastsündinutel ning eriti enneaegsetel on amikatsiini eliminatsioon neerude kaudu vähenenud.

Uuringus vastsündinutel (vanuses 1...6 päeva) grupeeriti nad vastavalt sünnikaalule (< 2000, 2000...3000 ja > 3000 g). Amikatsiini manustati lihase- ja/või veenisiseselt annuses 7,5 mg/kg. Vastsündinute rühmas sünnikaaluga > 3000 g oli kliirens 0,84 ml/min/kg ning terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 7 tundi. Selles grupis olid esialgne jaotusruumala ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala vastavalt 0,3 ml/kg ja 0,5 mg/kg. Väiksema sünnikaaluga rühmades oli kliirens/kg kohta väiksem ning poolväärtusaeg pikem. Korduval manustamisel iga 12 tunni järel ei täheldatud 5 päeva jooksul akumulatsiooni.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### **Üksikannuse toksilisus**

Laboriloomadel, kellele manustati suurtes annustes amikatsiini, esines neuromuskulaarset blokaadi ja lihashalvatust.

### **Korduvtoksilisus**

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati peamiselt nefro- ja ototoksilisust.

### **Mutageenne ja tumorigeenne potentsiaal**

Amikatsiini mutageensuse ja kartsinogeensuse väljaselgitamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

### **Reproduktsoonitoksilisus**

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes põhjustas amikatsiin annusest sõltuva nefrotoksilisuse nii tiinetel rottidel kui nende loodetel ning reproduktsoonitoksilisuse uuringutes hiirte-, rottide- ja küülikujärglastega täheldati suurenenud lootesurmade arvu.

Aminoglükosiididel kui ravimklassil on täheldatud loote sisekõrva ja neerukahjustuse tekke riski.

### **Paikne toksilisus**

Andmed puuduvad.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Natriumkloriid

Natriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Amikacin B. Braun 5 mg/ml on kasutusvalmis ravim ja seda ei tohi segada ühegi teise ravimiga ja seda tuleb manustada eraldi vastavalt soovituslikele annustele ning järgides manustamisviisi. Mingil juhul ei tohi aminoglükosiide infusioonilahuses segada beeta-laktaamantibiootikumidega (nt penitsilliinid, tsefalosporiinid), sest see võib põhjustada neist ühe keemilis-füüsikalise inaktiveerumise.

Keemiline sobimatus on teada amfoteritsiini, klorotiasiidide, erütromütsiini, hepariini, nitrofurantoiini, novobiotsiini, fenütoiini, sulfadiasiini, tiopentooni, kloortetratsükliini, B-vitamiini ja C-vitamiiniga. Amikatsiini ei tohi nende ravimitega eelnevalt segada.

Aminoglükosiidide ja beetalaktaamide segamisel võib toimuda inaktiveerumine kui võetakse proove antibiootikumi kontsentratsiooni määramiseks seerumis ning selle tagajärjeks võib olla annustamisvigade alahindamine ja sellest tulenev toksilisuse risk. Proove tuleb töödelda kiiresti ja paigutada need jäässe või lisada neile beetalaktamaasi.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata pakend:

3 aastat.

Pärast pakendi esmakordset avamist:

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Avatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Madala tihedusega polüetüleenist pudelid, mis sisaldavad 100 ml on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

10 x 100 ml

20 x 100 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele koheselt pärast kasutamist.

Ainult intravenosseks manustamiseks

Ainult ühekordseks kasutuseks.

Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse suhtes.

Kasutada tohib ainult selgeid, värvituid ja osakestevabu lahuseid.

Lahus tuleb manustada steriilse infusioonisüsteemi kaudu aseptilistes tingimustes. Infusioonisüsteem tuleb ühendada lahusega nii, et õhk süsteemi ei pääseks.

Lisainfot vaata lõik 4.2.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen,  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

727611

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.01.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2019