

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Amikacin Sopharma  
250 mg/ml  
otopina za injekciju/infuziju  
amikacin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

2 ml rastvora za injekciju/infuziju koncentracije 250 mg/ml sadrži 667,69 mg amikacin sulfata što je ekvivalentno 500 mg amikacina.  
Pomoćna supstanca sa poznatim dejstvom: natrijum metabisulfit (E 223).

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.  
Amikacin Sopharma je bistra, bezbojna do blijedo-žuta otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Amikacin je indiciran za liječenje teških infekcija izazvanih patogenima osjetljivim na amikacin. Zbog odgovarajuće otpornosti, amikacin je također koristan u početnoj terapiji teških infekcija, ako nema antibiograma.

Amikacin se koristi kod:

- infekcija respiratornog trakta izazvanih *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, (u miješanim infekcijama sa gram-negativnim patogenima) i *Proteus* spp (indol-pozitivni i indol-negativni).
- infekcija urogenitalnog trakta izazvanih *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp. (indol-pozitivni i indol-negativni), *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* spp. *Providencia*, *Citrobacter* i *Staphylococcus aureus* (u miješanim infekcijama sa gram-negativnim patogenima).
- infekcija gastrointestinalnog trakta izazvanih *Pseudomonas*, *Klebsiella* i *Escherichia coli*.
- infekcija kože i mekih tkiva izazvanih *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella-Enterobacter* spp. i *Escherichia coli*.
- i posebno kod opekotina koje izazivaju infekciju, bakterijemiju, septikemiju, endokarditis (samo u kombinaciji sa beta-laktamskim antibioticima), osteomijelitis i peritonitis.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću upotrebu antibiotika.

Amikacin Sopharma je indiciran u svim dobnim skupinama.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### *Način primjene*

Intramuskularno ili intravenski nakon razblaženja.

Aminoglikozidi kao što je amikacin se ne smiju miješati sa drugim lijekovima; može se primijeniti odvojeno u skladu sa preporučenom dozom i načinom primjene.

Za razblaženje lijeka Amikacin Sopharma pogledajte poglavlje 6.3. Rok trajanja.

##### *Doziranje*

###### *Odrasli i djeca starija od 12 godina*

Kod odraslih i adolescenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 50$  ml/min) preporučuje se intramuskularna ili intravenska primjena u dozi od 15 mg/kg dnevno, primijenjena kao pojedinačna dnevna doza ili podijeljena u više jednakih doza tj. 7,5 mg/kg svakih 12 sati ili 5 mg/kg svakih 8 sati). Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 1,5 g. Kod pacijenata sa endokarditisom i neutropenijom sa febrilitetom, lijek treba primijeniti dva puta dnevno jer nisu dostupni podaci za jednokratnu primjenu.

###### *Djeca od 4 sedmice starosti do 12 godina*

Za djecu od 4 sedmice starosti pa do 12 godina starosti sa normalnom funkcijom bubrega preporučuje se intramuskularna ili intravenska primjena (spora intravenska infuzija) u dozi od 15-20 mg/kg dnevno koja može biti primijenjena jednom dnevno ili podijeljena u dvije jednake doze od 7,5 mg/kg svakih 12 sati.

Kod pacijenata sa endokarditisom i neutropenijom sa febrilitetom, lijek treba primijeniti dva puta dnevno jer nisu dostupni podaci za jednokratnu primjenu.

### Novorođenčad

Početna doza od 10 mg/kg jednom dnevno nakon koje slijedi 7,5 mg/kg svakih 12 sati (vidjeti poglavlja 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe i 5.2. Farmakokinetičke karakteristike).

### Nedonošćad

Preporučena doza za nedonošćad je 7,5 mg/kg svakih 12 sati (vidjeti poglavlja 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe i 5.2. Farmakokinetičke karakteristike).

### Stariji pacijenti (≥ 65 godina):

Kod starijih osoba u obzir treba uzeti smanjenu bubrežnu funkciju (vidjeti poglavlje 5.2. Farmakokinetičke karakteristike).

### ***Daljnje napomene***

Prije početka liječenja treba odrediti težinu pacijenta kako bi se izračunala ispravna doza. Status bubrežne funkcije treba procijeniti mjerenjem koncentracije kreatinina u serumu ili izračunavanjem stope klirensa endogenog kreatinina. Urea nitrogen u krvi (BUN) je daleko manje pouzdana za navedenu svrhu. Ponovna ocjena bubrežne funkcije se za vrijeme trajanja terapije treba provoditi periodično.

Koncentraciju amikacina u serumu treba mjeriti što je češće moguće kako bi se osigurala odgovarajuća ali ne i prekomjerna koncentracija u serumu. Poželjno je periodično, za vrijeme trajanja liječenja, mjeriti maksimalne i minimalne koncentracije u serumu. Treba izbjegavati maksimalne koncentracije (30-90 minuta nakon injekcije) iznad 35 µg/ml i minimalne koncentracije (neposredno prije naredne doze) iznad 10 µg/ml. Doziranje treba prilagoditi kako je naznačeno.

Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, može se koristiti doziranje jednom dnevno; maksimalne koncentracije u ovim slučajevima mogu biti veće od 35 µg/ml (vidjeti takođe „Primjena jedne doze dnevno“ i „Doziranje kod oštećene funkcije bubrega“).

#### *a) Primjena 2 do 3 pojedinačne doze dnevno:*

Dozu amikacina treba prilagoditi težini infekcije, osjetljivosti patogena, funkciji bubrega te dobi i težini pacijenta. Uobičajena doza za odrasle je 500 mg amikacina dva puta dnevno (ekvivalentno 10-15 mg/kg tjelesne težine/dan), a kod infekcija opasnih po život ili infekcija uzrokovanih Pseudomonas-om - 500 mg amikacina 3 puta dnevno (ekvivalentno 15-20 mg/kg tjelesne težine/dan).

Dnevna doza može prelaziti 1,5 g samo u slučaju vitalne indikacije u kratkom roku i pod stalnom kontrolom pacijenta. Ukupna doza od 1,5 g u odraslih ne smije se prekoračiti; ostali aminoglikozidi trebaju biti u skladu s tim.

#### *b) Primjena jedne doze dnevno:*

Studije in vitro i in vivo pokazale su da je apsorpcija aminoglikozida u bubrežnom korteksu ograničena. Zbog toga, s kratkotrajno visokim koncentracijama u serumu (nakon jedne dnevne doze) bubreg akumulira manje aminoglikozida nego u koncentracijama u serumu koje su niže, ali perzistiraju duže vremensko razdoblje. Stoga se izračunata dnevna doza amikacina za pacijenta može primijeniti jednom, a koncentracija u serumu može biti veća od 35 µg/ml. Kombinacija ostalih supstanci daje se prema odgovarajućem rasporedu doziranja. Do danas nisu dostupni jasni dokazi o kliničkoj koristi, nižoj toksičnosti ovog oblika primjene.

#### *c) Doziranje kod oštećene funkcije bubrega*

**NAPOMENA:** Amikacin se uklanja mnogo sporije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) ili smanjenim pritiskom glomerularne filtracije. Stoga, da se izbjegne nakupljanje, amikacin se ne smije davati kao pojedinačna doza, već se interval doziranja treba produžiti i/ili doziranje smanjiti. Ispod su informacije o prilagođavanju doze za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega:

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, koji obično primaju dvije ili tri dnevne doze, kontrolu serumskih koncentracija amikacina treba, gdje je to moguće, provoditi odgovarajućim analitičkim tehnikama. Kod bubrežne insuficijencije prilagodbu doze treba obaviti povećanjem intervala doziranja normalnih doza ili smanjenjem doze u fiksnim intervalima doziranja.

Režim doziranja mora se uvijek koristiti zajedno s pažljivim kliničkim nadzorom pacijenta (uključujući laboratorijsko testiranje) i mijenjati prema potrebi, posebno ako se provodi dijaliza.

#### *Produženi interval doziranja*

U stabilnom stanju pacijenta sa nepoznatom vrijednosti klirensa kreatinina, interval u satima između normalnih pojedinačnih doza (7,5 mg/kg, tj. ono što bi se davalo pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom dva puta dnevno) se može izračunati tako što će se pomnožiti koncentracija kreatinina u serumu sa 9; tj. ako je koncentracija kreatinina u serumu 2 mg/100 ml, preporučena pojedinačna doza od 7,5 mg/kg se treba primijeniti svakih 18 sati).

#### *Smanjenja doza u fiksnim intervalima*

Kada je funkcija bubrega oštećena a davanje lijeka Amikacin Sopharma poželjno u određenom vremenskom intervalu, dozu treba smanjiti. Kod takvih pacijenata, koncentracije amikacina u serumu treba pratiti kako bi se osigurala tačna primjena i izbjegle visoke koncentracije u serumu. Ako

određivanja koncentracija u serumu nisu dostupna, a stanje pacijenta stabilno, vrijednosti koncentracije kreatinina u serumu i klirens kreatinina su najbolji pokazatelji stepena oštećenja bubrega i posljedičnog smanjenja doze.

Početna doza je 7,5 mg/kg (ovo je uobičajena preporučena doza kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega).

Kada je poznata vrijednost klirensa kreatinina, doza održavanja koja se primjenjuje svakih 12 sata se izračunava na sljedeći način:

$$\text{doza održavanja svakih 12 sati} = \frac{\text{ClCr pacijenta} \times 7,5 \text{ mg lijeka Amikacin po kg/tjelesne težine (mg)}}{\text{normalni ClCr}}$$

(ClCr = vrijednost klirensa kreatinina u ml/min)

Alternativni grubo vodič za određivanje smanjene doze u intervalima od 12 sati (kod pacijenata za koje je poznato da imaju stabilne vrijednosti kreatinina u serumu) je sljedeći:

Normalna doza (7,5 mg lijeka Amikacin po kg/tjelesne težine) / Vrijednost kreatinina u serumu

Ova dva režima doziranja ne smiju se smatrati krutim smjernicama, već samo kao preporuka za doziranje ako nije moguće mjerenje koncentracije amikacina u serumu.

#### **Trajanje liječenja**

Kod intravenske primjene odraslim osobama, otopina se treba primijeniti u obliku infuzije u roku od 30-60 minuta. Kod djece, količina korištene tekućine zavisi od količine koju toleriše pacijent. Količina tekućine trebala bi biti dovoljna da se Amikacin Sopharma unese u roku od 30-60 minuta. U dojenčadi i beba, prijevremeno rođenih beba i novorođenčadi, trajanje infuzije treba biti 1-2 sata.

S tako preporučenim dozama, infekcije izazvane osjetljivim patogenima trebaju reagirati na terapiju u roku od 24-48 sati. Ako se klinički odgovor ne pojavi u roku od 3-5 dana, liječenje treba prekinuti i napraviti novo ispitivanje osjetljivosti na uzročnika. Ako je potrebno, treba razmotriti alternativnu terapiju. Neuspjeh terapije može biti posljedica otpornosti organizma ili septičkih žarišta koja zahtijevaju hiruršku drenažu.

Prosječno trajanje liječenja je 7-10 dana. Maksimalna dnevna doza od 15-20 mg/kg/dan ne smije se prekoračiti sa bilo kojim načinom primjene. Kada se očekuje produžena terapija i nakon procjene potrebe primjene lijeka Amikacin Sopharma, potrebno je pažljivo (ako je moguće dnevno) praćenje bubrežnih, slušnih i vestibularnih funkcija, kao i određivanje koncentracije amikacina u serumu.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1. ili na druge aminoglikozidne antibiotike.

Anamneza preosjetljivosti ili ozbiljnih toksičnih reakcija na aminoglikozide može kontraindicirati primjenu bilo kojeg aminoglikozida zbog poznate unakrsne osjetljivosti pacijenata na lijekove u ovoj grupi.

Budući da Amikacin Sopharma sadrži sulfite, ne smije se davati astmatičnim pacijentima koji imaju preosjetljivost na sulfite.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe**

Amikacin Sopharma sadrži natrijum metabisulfit.

U rijetkim slučajevima kod osjetljivih pacijenata natrijum metabisulfit može izazvati ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke simptome i po život opasne bronhijalne spazme.

Preosjetljivost na sulfite uglavnom je neuobičajena i češća je kod astmatičara nego kod ne-astmatičara.

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma po bočici/ampuli, tj. gotovo je bez natrijuma.

Treba biti posebno oprezan kod pacijenata sa već postojećom insuficijencijom bubrega ili već postojećim oštećenjem sluha ili vestibularnim oštećenjem i odmah liječiti aminoglikozidima.

Aminoglikozide treba davati sa oprezom kod nedonoščadi i novorođenčadi, jer bubrežna funkcija kod ovih pacijenata još nije u potpunosti razvijena i može produžiti poluživot u serumu.

#### **Neuromuskulatorna toksičnost**

Zabilježene su neuromuskulatorna blokada i respiratorna paraliza nakon parenteralne injekcije, topikalne primjene (kod ortopedijske ili abdominalne irigacije ili lokalne terapije empiema) ili nakon oralne primjene aminoglikozida. Mogućnost respiratorne paralize treba uzeti u obzir nakon primjene aminoglikozida bilo kojim načinom primjene, posebno kod pacijenata koji primaju anestetike ili neuromuskulatorne blokatore (vidjeti poglavlje 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Antidot kod neuromuskulatorne blokade: primjena kalcijuma u joniziranom obliku (za ublažavanje respiratorne paralize) i neostigmin. Može biti potrebna mehanička respiratorna pomoć.

Neuromuskulatorna blokada i muskulatorna paraliza su pronađene kod laboratorijskih životinja kojima su primjenjivane visoke doze amikacina.

Aminoglikozide treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji boluju od neuromuskulatornih poremećaja kao što su mijastenia gravis ili Parkinsonova bolest, s obzirom da ovi lijekovi mogu pogoršati slabost mišića zbog svog poznatog kurare efekta na neuromuskulatomnom spoju.

### **Nefrotoksičnost i ototoksičnost**

Amikacin je potencijalno nefrotoksičan i ototoksičan, pa pacijente treba pažljivo nadzirati.

Nema podataka o sigurnosti liječenja dužem od 14 dana.

Neurotoksičnost, koja se očituje kao vestibularna i/ili bilateralna ototoksičnost, može se javiti kod pacijenata liječenih aminoglikozidima.

Rizik ototoksičnosti i nefrotoksičnosti izazvane aminoglikozidima veći je kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod onih čija terapija premašuje prosječno trajanje terapije za 5-7 dana (uključujući zdrave pacijente).

#### Ototoksičnost:

Prvo se pojavljuje audiometrijski prepoznatljivo smanjenje zvučne percepcije u rasponu visokih frekvencija. Vrtoglavica može biti pokazatelj vestibularnog poremećaja. Ostale manifestacije neurotoksičnosti uključuju drhtanje, trnjenje kože, trzanje mišića i grčeve u mišićima. Liječenje lijekom Amikacin Sopharma treba prekinuti sa prvim znakovima poremećaja sluha i/ili ravnoteže.

Rizik ototoksičnosti zbog aminoglikozida povećava se sa stepenom izloženosti bilo trajno visokim vršnim ili visokim najnižim serumskim koncentracijama. Pacijenti kod kojih se javi kohlearno ili vestibularno oštećenje možda nemaju simptome tokom terapije koji bi ih upozorili na razvijanje toksičnosti osmog živca, a nakon prekida lijeka može doći do potpune i nepovratne bilateralne gluhoće ili onesposobljavanja vrtoglavice. Ototoksičnost izazvana aminoglikozidom obično je nepovratna.

Postoji povećan rizik od ototoksičnosti kod pacijenata sa mutacijama mitohondrijske DNK (posebno supstitucijom nukleotida 1555 A do G u 12S rRNA genu), čak i ako su nivoi aminoglikozida u serumu unutar preporučenog raspona tokom liječenja. Kod takvih pacijenata treba razmotriti alternativne mogućnosti liječenja. Kod pacijenata sa porodičnom anamnezom relevantnih mutacija ili gluhoće izazvane aminoglikozidima, treba razmotriti alternativno liječenje ili genetsko testiranje prije primjene.

#### Nefrotoksičnost:

Rizik od nefrotoksičnosti povećava se kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, ili pacijenata koji primaju veće doze, ili pacijenata na produženom liječenju. Poremećaje bubrežne funkcije i vestibularnog živca treba pomno nadzirati, posebno u početku terapije, kako pacijenata sa poznatim sumnjama na oštećenje bubrega, tako i pacijenata sa početnom normalnom funkcijom bubrega, ali sa simptomima bubrežne insuficijencije tokom terapije.

Kod znakova ototoksičnosti (pospanost, vrtoglavica, buka u ušima, šum u ušima i gubitak sluha) i nefrotoksičnosti, liječenje treba prekinuti ili dozu prilagoditi.

Inaktivacija aminoglikozida klinički je značajna samo kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti poglavlje 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Inaktivacija se može nastaviti u uzorcima (u serumu, cerebrospinalnoj tekućini itd.) koji su uzeti za laboratorijsko testiranje, a zatim ugroziti ispitivanje vrijednosti aminoglikozida. Uzorci se stoga trebaju adekvatno obraditi nakon sakupljanja (trenutno testiranje, čuvanje u frižideru ili dodavanje beta-laktamaze).

Aminoglikozidi se brzo i gotovo u potpunosti apsorbiraju kada se primjenjuju lokalno, s izuzetkom mokraćnog mjehura, koji je povezan sa hirurškim zahvatima. Zabilježena je nepovratna gluhoća, zatajenje bubrega i smrt usljed neuromuskularne blokade nakon irigacije malih i velikih hirurških polja sa aminoglikozidnim pripravkom.

#### Za izbjegavanje toksičnih neželjenih dejstava potrebno je pridržavati se sljedećih mjera opreza:

- Funkciju bubrega i osmog kranijalnog živca treba pažljivo nadzirati, posebno kod pacijenata sa poznatim ili sumnjama na oštećenje bubrega (posebno starijih osoba) na početku terapije, kao i kod onih čija je bubrežna funkcija u početku normalna, ali kod kojih se tokom terapije razvijaju znakovi bubrežne disfunkcije: prije početka terapije, svaki dan tokom terapije i nakon završetka terapije. Serumске koncentracije amikacina treba pratiti kada je to moguće kako bi se izbjegle potencijalno toksične vrijednosti. Preporučuje se smanjenje doze (vidjeti poglavlje 4.2. Doziranje i način primjene) i provjera terapije kod simptoma bubrežne disfunkcije poput oligurije, albuminurije, povećanih vrijednosti serumске uree ili kreatinina, smanjenog klirensa kreatinina i smanjene specifične težine urina. Prisutni su mokraćni cilindri, kao i bijela i crvena krvna zrnca. Stariji pacijenti mogu imati poremećenu funkciju bubrega, što se ne može utvrditi

rutinskim testovima, npr. uree (BUN) ili kreatinina u serumu. U tom smislu određivanje klirensa kreatinina može pomoći.

- Treba osigurati dovoljnu hidrataciju i proizvodnju urina kako bi se spriječila hemijska iritacija bubrežnih tubula, zbog mogućeg nakupljanja amikacina u bubrežima, ovisno o doziranju i trajanju terapije. U slučaju pojave azotemije ili progresivnog smanjenja izlučivanja urina, terapiju treba prekinuti.
- Doziranje treba biti strogo u skladu sa kreatininom, odnosno klirensom inulina.
- Sluh i vestibularnu funkciju treba nadzirati, posebno kod pacijenata sa bubrežnim zatajenjem ili kada se očekuje trajanje terapije duže od 10 dana. U svim slučajevima treba nadzirati pacijenta radi tinitusa, poremećaja sluha, vrtoglavice. Ponovljene audiograme treba napraviti svim pacijentima koji imaju dovoljno godina, posebno rizičnim pacijentima.
- Pri prethodnom liječenju drugim aminoglikozidima treba napraviti interval odmora od tri sedmice, ukoliko je moguće.
- Koncentraciju amikacina u serumu treba izmjeriti najkasnije drugi, treći dan kako bi se izbjegle potencijalno toksične koncentracije u serumu.
- Krvnu sliku i rad jetre treba kontrolisati prije, za vrijeme i nakon terapije.
- Istovremeno ili sukcesivno davanje drugih potencijalno neuro-, oto- ili nefrotoksičnih supstanci (sistemskih, oralnih ili topikalnih), ukoliko je moguće, treba izbjegavati. Ostali rizici za toksičnost su starija dob i dehidracija.
- Prilikom istovremene primjene lijeka Amikacin Sopharma sa drugim antibakterijskim supstancama, ne smije doći do miješanja u istim injekcijskim, infuzijskim posudama i uređajima, jer to može ugroziti dejstvo. Svaki lijek treba davati odvojeno, prema propisanom doziranju i načinu primjene.
- Dugotrajna primjena antibiotika može povremeno dovesti do porasta rezistentnih mikroba. U takvim slučajevima pacijenta treba pomno nadzirati. Ako se tokom liječenja pojavi superinfekcija, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.
- Zabilježen je makularni infarkt koji ponekad dovodi do trajnog gubitka vida nakon ubrizgavanja amikacin-a u oko.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Nefrotoksičnost i ototoksičnost*

Istovremena i/ili sekvencijalna primjena (i sistemska i topikalna) neuro-, nefro- ili ototoksičnih supstanci poput cefalosporina (cefaloridin), polimiksina (polimiksin B), amfotericina B, ciklosporina, takrolimusa, bacitracina, viomicina, kolistina, vankomicina, citostatika (cisplatin) i drugih aminoglikozida (paromicin) mogu dovesti do nakupljanja toksičnih učinaka.

Zabilježena je povećana nefrotoksičnost kod istovremene primjene aminoglikozidnih antibiotika i cefalosporina.

Određivanje kreatinina u serumu kod istovremene primjene cefalosporina može pokazati varljivo povećane vrijednosti.

Istovremena primjena amikacina sa moćnim diureticima (etakrinska kiselina ili furosemid) povećava rizik od ototoksičnosti, jer su i sami diuretici potencijalno ototoksični. Uz to, kada se daju intravenski, diuretici mogu pojačati toksičnost aminoglikozida mijenjanjem koncentracija antibiotika u serumu i tkivu.

Kada se aminoglikozidi daju sa spojevima platine, postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti i moguće ototoksičnosti.

##### *Neuromuskulatorna blokada i respiratorna paraliza*

Rizik od respiratorne paralize kod primjene aminoglikozida treba uzeti u obzir bez obzira na put primjene, posebno kod pacijenata koji koriste inhalacijske anestetike (npr. eter, halotan), mišićne relaksante, lijekove sa kurare efektom (kao što su tubokurarin, sukcinilholin, dekametnij, atrakurium, rokuronium, vekuronium) ili masivne transfuzije citrata - antikoagulanski krvi.

Potreban je oprez kod istovremene primjene mišićnih relaksanata jer aminoglikozidni antibiotici mogu pojačati učinak. Antidot: unošenje kalcijuma u joniziranom obliku (za ublažavanje respiratorne paralize) i neostigmin. Može biti potrebna mehanička respiratorna pomoć. Neuromuskulatorna blokada i muskulatorna paraliza su pronađene kod laboratorijskih životinja kojima su primjenjivane visoke doze amikacina.

##### *Druge interakcije*

Ekspерimenti *in vitro* pokazuju da mješavina aminoglikozida sa beta-laktamskim antibioticima (penicilini, cefalosporini) može dovesti do značajne međusobne inaktivacije. Smanjena aktivnost u serumu se takođe može javiti kada se aminoglikozid ili lijek penicilinskog tipa primijeni na različite načine *in vivo*. Inaktivacija aminoglikozida je klinički značajna samo kod pacijenata sa teškim

oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe).

Postoji povećan rizik od pojave hipokalcijemije kada se aminoglikozidi primjenjuju istovremeno sa bisfosfonatima.

Istovremeno primijenjen tiamin (vitamin B1) se može uništiti reaktivnim natrijum metabisulfitom, komponentom formulacije amikacin sulfata.

Indometacin može povećati koncentraciju amikacina u plazmi kod novorođenčadi.

Sulfit je vrlo reaktivan spoj. Stoga se ne preporučuje njegovo miješanje sa drugim lijekovima (osim onih navedenih u poglavlju 6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni aminoglikozida za vrijeme trudnoće. Aminoglikozidi mogu uticati na razvoj embrija/ploda u maternici. Amikacin prelazi placentarnu barijeru i bilo je mnogo izvještaja o potpunoj, nepovratnoj, bilateralnoj prirođenoj gluhoći kod djece čije su majke tokom trudnoće liječene streptomycinom. Iako nisu dostupni podaci o neželjenim dejstvima na fetus ili novorođenčad nakon liječenja trudnica drugim aminoglikozidima, mogućnost oštećenja postoji. U studijama reproduktivne toksičnosti u miševa i štakora, nisu zabilježeni efekti na plodnost ili fetalnu toksičnost.

Pacijentice treba obavijestiti o potencijalnom riziku na fetus za vrijeme primjene amikacina u toku trudnoće ili u slučaju kada pacijentica sazna da je u drugom stanju za vrijeme uzimanja amikacina.

##### Dojenje

Nema dostupnih podataka da li se amikacin izlučuje u majčino mlijeko. Treba odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje.

Amikacin treba davati trudnicama i novorođenčadi samo kad je to jasno potrebno i pod nadzorom ljekara (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe).

##### Plodnost

U studijama reproduktivne toksičnosti u miševa i štakora, nije potvrđeno da amikacin smanjuje plodnost. Kliničke studije nisu dostupne.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pojava neželjenih dejstava (vidjeti poglavlje 4.8. Neželjena dejstva) može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Svi aminoglikozidi su potencijalno oto-, nefro- i neurotoksični.

Rizik takvih neželjenih dejstava javlja se češće kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, kod pacijenata liječenih duži vremenski period i/ili sa većim dozama od preporučenih te kod pacijenata liječenih drugim ototoksičnim ili nefrotoksičnim lijekovima (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe).

Neželjena dejstva su prikazana po organskim sistemima (MedDRA konvencija) i učestalosti pomoću sljedećih kategorija učestalost: vrlo česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje česta ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetka ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetka ( $< 1/10000$ ), nepoznata (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Učestalost	MedDRA termin
Infekcije i infestacije	Manje česta	Superinfekcije ili kolonizacija sa rezistentnim bakterijama ili gljivicama <sup>a</sup>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Rijetka	Anemija, eozinofilija, granulocitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunog sistema	Nepoznata	Anafilaktički odgovor (anafilaktička reakcija, anafilaktički šok i anafilaktoidna reakcija), preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetka	Hipomagnezijemija
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznata	Paraliza <sup>a</sup>

	Rijetka	Tremor <sup>a</sup> , parestezija <sup>a</sup> , glavobolja, poremećaj ravnoteže <sup>a</sup>
Poremećaji oka	Rijetka	Sljepilo **, infarkt retine **
Poremećaji uha i labirinta	Česta	Tinitus <sup>a</sup> , hipoakuzija <sup>a</sup> , kohlearni poremećaj
	Nepoznata	Gluhoća <sup>a</sup> , neurosenzorna gluhoća <sup>a</sup>
Vaskularni poremećaji	Rijetka	Hipotenzija, tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznata	Apneja, bronhospazam
Poremećaji probavnog sistema	Manje česta	Nauzeja, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje česta	Osip
	Rijetka	Pruritus, urtikarija
Poremećaji koštano-mišićnog sistema i vezivnog tkiva	Rijetka	Artralgija, grčenje mišića <sup>a</sup>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema*	Česta	Nefrotoksičnost, oligurija <sup>a</sup> , povećan kreatinin u krvi <sup>a</sup> , albuminurija <sup>a</sup> , azotemija <sup>a</sup> , crvene krvne stanice u urinu <sup>a</sup> , bijele krvne stanice u urinu <sup>a</sup> , stanice u urinu <sup>a</sup>
	Nepoznata	Akutno bubrežno zatajenje
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetka	Pireksija
	Nepoznata	Bol na mjestu primjene**
Poremećaji jetre i bubrega	Rijetka	Povećanje jetrenih enzima u plazmi (SGOT, SGPT, LDH, alkalna fosfataza i bilirubin)
Srčani poremećaji	Rijetka	Tahikardija i miokarditis

\* Promjene bubrežne funkcije obično su reverzibilne nakon prekida terapije.

\*\* Amikacin nije formulisan za intravitrealnu primjenu. Kada se amikacin ubrizga direktno u oko, primijećene su makulopatije, što povremeno rezultira potpunim gubitkom vida.

<sup>a</sup> Vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

#### Bubrežni i mokraćni poremećaji

Nefrotoksičnost se manifestuje povećanim izlučivanjem tubularnog epitela, cilindrijom, povećanjem izlučivanja β<sub>2</sub>-mikroglobulina, enzimurijom (npr. alanin-aminopeptidaza, glutamin-transferaza, β-galaktozidaza, N-acetil-glukozaminidaza), azotemijom, smanjenom osmolarnosti urina, povišenim vrijednostima uree i serumskog kreatinina, smanjenim klirensom kreatinina. Kod blažih iritacija (albumin, eritrociti, leukociti ili cilindri u urinu) unos tekućine treba povećati. Nakon prekida primjene lijeka, smanjena bubrežna funkcija obično je reverzibilna.

Kao i svi aminoglikozidi, nakon odobrenja amikacina, zabilježeni su nefrotoksičnost i akutna bubrežna insuficijencija.

#### Poremećaji uha i labirinta

Ototoksične reakcije osmog kranijalnog živca javljaju se u oko 0,5-5% liječenih pacijenata. Može uticati na vestibularnu i kohlearnu funkciju (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe).

Kod liječenja amikacinom posebna pažnja mora se obratiti na kohlearna oštećenja. Manifestuju se kao tinitus, osjećaj pritiska u ušima i, u početku samo audiometrijski potvrđeno, smanjenje percepcije sluha u rasponu visokih frekvencija (> 4000 Hertz) iznad raspona govora. Međutim, gubitak sluha može se razviti do potpune, nepovratne gluhoće čak i nakon prestanka uzimanja aminoglikozida. Vestibularni poremećaji očituju se u početnim simptomima kao što su vrtoglavica, mučnina i povraćanje. Klinička ispitivanja su u većini slučajeva utvrdila nistagmus. Pri prvim znakovima poremećaja sluha ili ravnoteže, terapiju lijekom Amikacin Sopharma treba prekinuti.

#### Poremećaji nervnog sistema:

##### Neuromuskulatorne blokade:

Vrlo su rijetke u terapiji aminoglikozidima, kada se uzimaju u obzir posebni rizici. Neuromuskularna blokada, koja dovodi do zastoja disanja, može se javiti posebno kod intrapleuralne ili intraperitonealne primjene. Svojstva aminoglikozida koji blokiraju neuromuskularna svojstva se pojačavaju inhalacijskim

opojnim sredstvima ili miorelaksantima, tj. lijekovima sa kurare efektom. Pacijenti sa mijastenijom gravis izloženi su većem riziku. Respiratorna paraliza zahtijeva umjetno disanje. Pored toga, primjena kalijevih soli preporučuje se kao kontramjera.

#### Poremećaji imunog sistema

Zbog sadržaja sulfita, u pojedinačnim slučajevima i posebno kod bronhijalne astme, mogu se javiti reakcije preosjetljivosti, koje se očituju povraćanjem, prolivom, piskanjem, akutnim napadom astme, oslabljenom svijesti ili šokom. Te reakcije mogu varirati pojedinačno i mogu dovesti do po život opasnih stanja.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

U slučaju predoziranja postoji opšti rizik od pojave nefro-, oto- i neurotoksičnih (neuromuskulatorna blokada) reakcija. Neuromuskulatorna blokada sa respiratornim arestom zahtjeva odgovarajući tretman koji uključuje primjenu jona kalcijuma (npr. kao glukonat ili laktobionat u 10-20% otopini) (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe). U slučaju predoziranja ili toksičnih reakcija, amikacin se može ukloniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom. Koncentracija amikacina se takođe smanjuje za vrijeme kontinuirane arteriovenske hemofiltracije. Kod novorođenčadi se može razmotriti transfuzija krvi.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, aminoglikozidni antibakterijski lijekovi, amikacin

ATC oznaka: J01GB06

Amikacin je polusintetski aminoglikozidni antibiotik koji potiče iz kanamicina.

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja amikacina nastaje zbog poremećaja biosinteze proteina na bakterijskom ribosomu interakcijom sa ribosomalnom RNA (rRNA) i naknadnom inhibicijom translacije. To rezultira baktericidnim učinkom.

#### Interakcija između farmakokinetike i farmakodinamike

Efikasnost ovisi uglavnom od koeficijenta maksimalne koncentracije u serumu ( $C_{max}$ ) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) patogena.

#### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na amikacin može biti posljedica sljedećih mehanizama:

- Inaktivacija enzima: Enzimaska modifikacija molekula aminoglikozida najčešći je mehanizam rezistencije. Za to su odgovorni acetiltransferaza, fosfotransferaza ili nukleotidil-trasferaza koji su kodirani uglavnom plazmidima. Amikacin je vrlo stabilan prema enzimima koji inaktiviraju aminoglikozide. Stoga može inhibirati bakterije otporne na gentamicin i druge aminoglikozide.
- Smanjena penetracija i aktivno isticanje: Ovi mehanizmi rezistencije primjećuju se uglavnom kod *Pseudomonas aeruginosa*.
- Promjena ciljne strukture: Promjene unutar ribosoma uzrokuju otpornost.

Postoji djelimična unakrsna rezistencija amikacina i drugih aminoglikozidnih antibiotika.

#### Dopuštena ograničenja



Ispitivanja amikacina provode se pomoću uobičajenih serija otapala. Utvrđene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive i otporne mikrobe:

EUCAST (Evropski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove) granične vrijednosti:

Patogen	Osjetljiv	Rezistentan
<b>Enterobacteriaceae</b>	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
<b>Pseudomonas spp.</b>	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
<b>Acinetobacter spp.</b>	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
<b>Staphylococcus spp.</b>	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
<b>Ograničenja koja nisu specifična za vrste *</b>	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l

\* Temeljeno uglavnom na farmakokinetici u serumu.

Prevalenca stečene vrste otpora može varirati lokalno i s vremenom. Stoga su potrebne lokalne informacije o situaciji otpornosti, posebno za adekvatno liječenje teških infekcija. Ako je djelotvornost amikacina dovedena u pitanje zbog lokalne otpornosti, treba potražiti savjet stručnjaka. Posebno, u slučaju ozbiljnih infekcija ili neuspjeha liječenja, treba tražiti mikrobiološku dijagnozu sa otkrivanjem patogena i njegovom osjetljivošću na amikacin.

Prevalenca stečene rezistencije u Njemačkoj na temelju podataka iz posljednjih 5 godina iz nacionalnih projekata praćenja otpora i studija (od Decembra 2011):

<b>Obično osjetljive vrste</b>
<b>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<b>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</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>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i>
<i>Serratia liquefaciens</i> *
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
<b>Vrste za koje stečena rezistencija može biti problem u primjeni</b>
<b>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</b>

<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Organizmi sa urođenom rezistencijom</b>
<b>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<b>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<b>Drugi mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Nisu bili dostupni podaci kada je tabela objavljena. Primarna literatura, standardni radovi i preporuke za terapiju pretpostavljaju osjetljivost.

<sup>1)</sup> Za izolate određenih grupa pacijenata, npr. pacijenata sa cističnom fibrozom stopa otpornosti je  $\geq 10\%$ .

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Amikacin Sopharma se lokalno dobro podnosi i brzo apsorbira nakon intramuskularne primjene. Maksimalne koncentracije u serumu od približno 11  $\mu\text{g/l}$  i 21  $\mu\text{g/l}$  se mogu naći 1 sat nakon intramuskularne primjene doze od 250 mg i 500 mg. Kratkotrajna intravenska infuzija 500 mg amikacina rezultira prosječnom serumskom koncentracijom od 38  $\mu\text{g/ml}$  (na kraju infuzije). 1 sat nakon infuzije, još uvijek se može naći koncentracija od 18  $\mu\text{g/ml}$ . Kod starijih pacijenata (prosječni klirens kreatinina od 64 ml/min) nakon 30-minutne infuzije od 15 mg/kg, koncentracija u krvi iznosila je 55  $\mu\text{g/ml}$ , nakon 12 sati 5,4  $\mu\text{g/ml}$  i 1,3  $\mu\text{g/ml}$  nakon 24 sata.

Poluživot u serumu kod normalne funkcije bubrega iznosi 2,4 sata, sa prosječnim volumenom distribucije od 24 l i oko 28% tjelesne težine. Vežanje za proteine u plazmi kreće se od 0-11%. Prosječni klirens u serumu je 100 ml/min; bubrežni klirens kod normalne funkcije bubrega iznosi 94 ml/min. Amikacin se ne metabolizira i gotovo se u potpunosti eliminira glomerularnom filtracijom. Tokom prvih 8 sati oko 91% aktivnog oblika (nepromijenjeno), a unutar 24 sata 98% intramuskularne doze, izluči se kod normalne funkcije bubrega.

Amikacin se može eliminirati i peritonealnom dijalizom i hemodijalizom. Korištenjem peritonealne dijalize (pacijenti bez infekcije) oko 20% primijenjene doze može se eliminirati u roku od 8-12 sati. Hemodijaliza je mnogo učinkovitija. Ovisno o metodi dijalize, 50% se eliminira unutar 4 sata (statistička distrakcija od 29-81%) ili 40-80% primijenjene doze u roku od 8 sati.

### *Iskustva primjene kod djece*

Podaci iz višestrukih studija doziranja pokazuju da je razina spinalne tekućine u normalne djece oko 10% do 20% u serumu te da može doseći 50% kod meningitisa.

Eliminacija amikacina smanjena je kod novorođenčadi a posebno nedonoščadi. U pojedinačnoj studiji na novorođenčadi starosti od 1-6 dana, grupisanoj na osnovu tjelesne težine prilikom rođenja (<2 000, 2 000 - 3 000, >3 000 g) amikacin se davao intramuskularno i/ili intravenski u dozi od 7,5 mg/kg. Klirens novorođenčadi tjelesne težine >3 000 g je bio 0,84 ml/min/kg a poluživot oko 7 sati. U ovoj grupi je početni volumen distribucije i volumen distribucije u ravnoteži bio 0,3 ml/kg i 0,5 mg/kg. U

grupi sa manjom tjelesnom težinom prilikom rođenja, klirens/kg je bio niži a poluživot produžen. Ponovljena primjena svakih 12 sati nije pokazala akumulaciju nakon petodnevnne primjene.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedene dugoročne studije koje bi procijenile kancerogeni ili mutageni potencijal. Studije na štakorima pokazale su da dnevne doze do 10 puta veće od preporučene doze kod ljudi nisu izazvale štetne učinke na plodnost muškaraca i žena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

Natrijum metabisulfit (E 223)

Natrijum citrat

Otopina sulfuronske kiseline (1 mol/l) za pH 4,0-5,0

Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Potrebno je izbjegavati *in vitro* miješanje aminoglikozida i beta-laktamskih antibiotika i novobiocina zbog formiranja netopivih taloga i inaktivacije.

### **6.3. Rok trajanja**

2 godine.

*Stabilnost nakon razblaženja*

Amikacin 250 mg/ml, otopina za injekciju/infuziju ostaje stabilna 24 sata na temperaturi od 25°C nakon razblaženja sa 0,9% NaCl i 6 sati nakon razblaženja sa 5% glukozom.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati!

Za uvjete čuvanja razblaženog lijeka pogledajte poglavlje 6.3.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

2 ml otopine za injekciju/infuziju u ampuli od bezbojnog stakla na kojoj se nalazi oznaka za otvaranje ampule - obojena tačka.

Ampule od 2 ml - 10 ampula u blisteru od PVC folije, 1 blister sa uputstvom za pacijenta, u kartonskoj kutiji.

### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnih zahtjevima.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

SOPHARMA AD

16 Iliensko Shosse Str.

Sofia 1220,

Bugarska

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

SOPHARMA AD

16 Iliensko Shosse Str.

Sofia 1220,

Bugarska

## **NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Unifarm d.o.o. Lukavac

Bistarac, Novo Naselje bb,

75 300 Lukavac

Bosna i Hercegovina

Tel: + 387 35 369 880

Fax: + 387 35 369 875

[www.unifarm.ba](http://www.unifarm.ba)

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**  
04-07.3-2-12052/19 od 21.08.2020. godine

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**  
Oktobar, 2023