PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1,5 g aztreonama i 0,5 g avibaktama u obliku avibaktamnatrija.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 131,2 mg aztreonama i 43,7 mg avibaktama (vidjeti dio 6.6).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Emblaveo sadrži približno 44,6 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do blijedožuti liofilizirani kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Emblaveo je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- kompliciranе intraabdominalne infekcije (engl. *complicated intra-abdominal infection*, cIAI)
- bolničke pneumonije (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia*, VAP)
- kompliciranе infekcije mokraćnog sustava (engl. *complicated urinary tract infection*, cUTI), uključujući pijelonefritis.

Lijek Emblaveo je indiciran i za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim gram-negativnim organizmima u odraslih bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena lijeka Emblaveo za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim gram-negativnim organizmima u odraslih bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja preporučuje se tek nakon savjetovanja s liječnikom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju infektivnih bolesti.

Doziranje

Doza za odrasle bolesnike s procijenjenim klirensom kreatinina > 50 ml/min
Tablica 1 prikazuje preporučenu intravensku dozu za bolesnike s klirensom kreatinina (engl. *creatinine clearance*, CrCL) > 50 ml/min. Nakon jednokratne udarne doze slijede doze održavanja čija primjena započinje u sljedećem intervalu doziranja.

Tablica 1. Preporučena intravenska doza prema vrsti infekcije za odrasle bolesnike s CrCL[a] > 50 ml/min

Vrsta infekcije	Doza aztreonama/avibaktama		Trajanje infuzije	Interval doziranja	Trajanje liječenja
	Udarna doza	Doza održavanja			
cIAI[b]	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 sata	Svakih 6 sati	5 – 10 dana
HAP, uključujući VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 sata	Svakih 6 sati	7 – 14 dana
cUTI, uključujući pijelonefritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 sata	Svakih 6 sati	5 – 10 dana
Infekcije uzrokovane aerobnim gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 sata	Svakih 6 sati	Trajanje ovisi o mjestu infekcije i može se nastaviti do 14 dana

a Izračunato primjenom Cockcroft-Gaultove formule.
b Primjenjivati u kombinaciji s metronidazolom kada je potvrđeno ili se sumnja da anaerobni patogeni pridonose razvoju infekcije.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena vrijednost CrCL > 50 do ≤ 80 ml/min).

Tablica 2 prikazuje preporučene prilagodbe doze za bolesnike s procijenjenim klirensom kreatinina ≤ 50 ml/min. Nakon jednokratne udarne doze slijede doze održavanja čija primjena započinje u sljedećem intervalu doziranja.

Tablica 2. Preporučene doze za bolesnike s procijenjenom vrijednosti CrCL ≤ 50 ml/min

Procijenjeni CrCL (ml/min)[a]	Doza aztreonama/avibaktama[b]		Trajanje infuzije	Interval doziranja
	Udarna doza	Doza održavanja		
> 30 do ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 sata	Svakih 6 sati
> 15 do ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 sata	Svakih 8 sati
≤ 15 ml/min, na intermitentnoj hemodijalizi[c,d]	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 sata	Svakih 12 sati

a Izračunato primjenom Cockcroft-Gaultove formule.
b Preporuke doziranja temelje se na farmakokinetičkom modeliranju i simulaciji.
c Aztreonam i avibaktam se uklanjaju hemodijalizom; na dane kada se provodi hemodijaliza, Emblaveo treba primijeniti nakon postupka hemodijalize.
d Aztreonam/avibaktam se ne smije primjenjivati u bolesnika s vrijednošću CrCL ≤ 15 ml/min, osim u slučaju kada je započet postupak hemodijalize ili neki drugi oblik bubrežne nadomjesne terapije.

Preporučuje se pomno nadziranje procijenjenog klirensa kreatinina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nema dovoljno podataka za davanje preporuka o prilagodbi doziranja u bolesnika koji su podvrgnuti bubrežnoj nadomjesnoj terapiji isključujući hemodijalizu (npr. kontinuirana venovenska hemofiltracija

ili peritonejska dijaliza). Bolesnicima koji primaju kontinuiranu bubrežnu nadomjesnu terapiju (engl. *continuous renal replacement therapy*, CRRT) treba veća doza nego bolesnicima koji su podvrgnuti hemodijalizi. U bolesnika koji primaju kontinuiranu bubrežnu nadomjesnu terapiju potrebno je prilagoditi dozu ovisno o klirensu CRRT-a (CLCRRT u ml/min).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Emblaveo u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena.

Lijek Emblaveo se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 3 sata.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktična reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskog antibakterijskog lijeka (npr. peniciline, cefalosporine ili karbapeneme).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Prije početka liječenja potrebno je utvrditi ima li bolesnik reakciju preosjetljivosti na aztreonam ili druge beta-laktamske lijekove u anamnezi. Emblaveo je kontraindiciran u bolesnika koji u anamnezi imaju tešku reakciju preosjetljivosti na bilo koji beta-laktamski lijek (vidjeti dio 4.3). Osim toga, potreban je oprez pri primjeni aztreonama/avibaktama u bolesnika s bilo kojom drugom vrstom reakcije preosjetljivosti na druge beta-laktamske lijekove u anamnezi. U slučaju pojave teških reakcija preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti s primjenom lijeka Emblaveo i poduzeti odgovarajuće mjere hitne medicinske pomoći.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se pomno praćenje bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega tijekom liječenja lijekom Emblaveo. Aztreonam i avibaktam se pretežno eliminiraju putem bubrega te je stoga potrebno smanjiti dozu lijeka ovisno o stupnju oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Kod primjene aztreonama u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i u slučaju predoziranja beta-laktamima, prijavljene su neke neurološke posljedice (npr. encefalopatija, konfuzija, epilepsija, poremećaj svijesti, poremećaji kretanja) (vidjeti dio 4.9) .

Istodobno liječenje nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidima) može štetno utjecati na funkciju bubrega. U bolesnika s promjenjivom funkcijom bubrega treba pratiti vrijednost CrCL te sukladno tome prilagoditi dozu lijeka Emblaveo (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod primjene lijeka Emblaveo zabilježene su povišene vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se pomno praćenje bolesnika s oštećenjem funkcije jetre tijekom liječenja lijekom Emblaveo.

Ograničenja kliničkih podataka

Primjena aztreonama/avibaktama za liječenje bolesnika s cIAI-om, HAP-om, uključujući VAP, i cUTI-om, uključujući pijelonefritis, temelji se na iskustvu s primjenom samo aztreonama, farmakokinetičkim/farmakodinamičkim analizama aztreonama/avibaktama i na ograničenim podacima dobivenim iz randomiziranog kliničkog ispitivanja provedenog na 422 odrasle osobe s cIAI-om ili HAP-om/VAP-om.

Primjena aztreonama/avibaktama za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim gram-negativnim organizmom u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja temelji se na farmakokinetičkoj/farmakodinamičkoj analizi za aztreonam/avibaktam i na ograničenim podacima dobivenim iz randomiziranog kliničkog ispitivanja provedenog na 422 odrasle osobe s cIAI-om ili HAP-om/VAP-om (od kojih je 17 bolesnika s organizmima rezistentnim na karbapenem [rezistentni na meropenem] bilo liječeno lijekom Emblaveo) i randomiziranog kliničkog ispitivanja provedenog na 15 odraslih osoba (od kojih je 12 bolesnika bilo liječeno lijekom Emblaveo) s ozbiljnim infekcijama uzrokovanim gram-negativnim bakterijama koje proizvode metalo-beta-laktamazu (MBL) (vidjeti dio 5.1).

Spektar djelovanja aztreonama/avibaktama

Aztreonam malo djeluje ili ne djeluje protiv većine vrsta *Acinetobacter*, gram-pozitivnih organizama i anaeroba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Kada je potvrđeno ili se sumnja da navedeni patogeni pridonose razvoju infekcije, potrebno je primijeniti dodatne antibakterijske lijekove.

Inhibitorni spektar avibaktama obuhvaća mnoge enzime koji inaktiviraju aztreonam, uključujući beta-laktamaze Ambler klase A i beta-laktamaze klase C. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo-beta-laktamaze) i ne može inhibirati mnoge enzime klase D. Aztreonam je uglavnom otporan na hidrolizu enzimima klase B (vidjeti dio 5.1).

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Kod primjene aztreonama prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides (C.) difficile* (engl. *Clostridioides difficile associated diarrhoea,* CDAD) i pseudomembranozni kolitis čija se težina može kretati od blage do opasne po život. Tu dijagnozu je potrebno razmotriti u bolesnika u kojih se proljev pojavi tijekom ili nakon primjene lijeka Emblaveo (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti prekid liječenja lijekom Emblaveo i primjenu specifičnog liječenja za *C. difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Neosjetljivi organizmi

Primjena lijeka Emblaveo može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih organizama, što može zahtijevati privremeni prekid liječenja ili uvođenje drugih odgovarajućih mjera.

Produljenje protrombinskog vremena/povećana aktivnost oralnih antikoagulansa

Prijavljeno je produljenje protrombinskog vremena u bolesnika koji primaju aztreonam (vidjeti dio 4.8). Potrebno je provesti odgovarajuće praćenje prilikom istodobnog propisivanja oralnih antikoagulansa te može biti potrebna prilagodba njihove doze kako bi se održala željena razina antikoagulacijskog učinka.

Interferencija sa serološkim testovima

Tijekom liječenja aztreonamom može doći do pozitivnog rezultata direktnog ili indirektnog Coombsovog testa (direktni ili indirektni antiglobulinski test) (vidjeti dio 4.8).

Natrij

Ovaj lijek sadrži približno 44,6 mg natrija po bočici, što odgovara 2,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Emblaveo se može razrijediti s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 6.6) te je to potrebno razmotriti u pogledu ukupne količine natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro su aztreonam i avibaktam supstrati prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) OAT1 i OAT3 koji mogu doprinijeti aktivnom unosu iz krvnog odjeljka te time bubrežnom izlučivanju. Probenecid (potentan inhibitor prijenosnika OAT) inhibira unos avibaktama za 56 % do 70 % *in vitro* te stoga ima potencijal izmijeniti eliminaciju avibaktama kada se istodobno primjenjuje. Budući da nije provedeno kliničko ispitivanje interakcije između aztreonama/avibaktama i probenecida, ne preporučuje se istodobna primjena s probenecidom.

Aztreonam se ne metabolizira putem enzima citokroma P450. *In vitro* avibaktam nije pokazao značajnu inhibiciju enzima citokroma P450 ni indukciju citokroma P450 unutar klinički značajnog raspona izloženosti. Avibaktam ne inhibira glavne bubrežne ni jetrene prijenosnike *in vitro* unutar klinički značajnog raspona izloženosti te se stoga potencijal za interakciju između lijekova putem navedenih mehanizama smatra niskim.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni aztreonama ili avibaktama u trudnica ograničeni. Ispitivanja aztreonama na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja avibaktama na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnos bez dokazanih teratogenih učinaka (vidjeti dio 5.3).

Aztreonam/avibaktam se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to jasno indicirano i samo ako korist liječenja za majku nadmašuje rizik za dijete.

Dojenje

Aztreonam se izlučuje u majčino mlijeko u koncentracijama manjim od 1 % onih zabilježenih u simultano dobivenom majčinom serumu. Nije poznato izlučuje li se avibaktam u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja aztreonamom/avibaktamom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku aztreonama/avibaktama na plodnost u ljudi. Ispitivanja aztreonama ili avibaktama na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mogu se pojaviti nuspojave (npr. omaglica) koje mogu malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u bolesnika liječenih aztreonamom/avibaktamom (ATM/AVI) bile su anemija (6,9 %), proljev (6,2 %), povišena vrijednost alanin aminotransferaze (ALT) (6,2 %) i povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) (5,2 %).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su kod primjene samo aztreonama i/ili su utvrđene tijekom faze 2 i faze 3 kliničkih ispitivanja lijeka Emblaveo (N = 305).

Nuspojave navedene u tablici u nastavku razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti, a definiraju se na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) ili nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Učestalost nuspojava prikazanih prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**	**Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000**	**Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**
Infekcije i infestacije			vulvovaginalna kandidijaza vaginalna infekcija	superinfekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija trombocitoza trombocitopenija	povišen broj eozinofila leukocitoza	pancitopenija neutropenija produljeno protrombinsko vrijeme produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme pozitivan Coombsov test pozitivan direktni Coombsov test pozitivan indirektni Coombsov test	
Poremećaji imunološkog sustava		anafilaktična reakcija preosjetljivost na lijek		

Tablica 3. Učestalost nuspojava prikazanih prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**	**Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000**	**Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**
Psihijatrijski poremećaji	konfuzno stanje	nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	encefalopatija glavobolja oralna hipoestezija disgeuzija	napadaj parestezija	
Poremećaji oka			diplopija	
Poremećaji uha i labirinta			vrtoglavica tinitus	
Srčani poremećaji		ekstrasistole		
Krvožilni poremećaji		krvarenje hipotenzija navale crvenila		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		bronhospazam	zaduha piskanje pri disanju kihanje nazalna kongestija	
Poremećaji probavnog sustava	proljev mučnina povraćanje bol u abdomenu	kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile* gastrointestinalno krvarenje vrijed u ustima	pseudomembranozni kolitis neugodan zadah	
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze povišene vrijednosti alanin aminotransferaze povišene vrijednosti transaminaza	povišene vrijednosti gama-glutamil-transferaze povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	hepatitis žutica	

Tablica 3. Učestalost nuspojava prikazanih prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**	**Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000**	**Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	angioedem toksična epidermalna nekroliza eksfolijativni dermatitis multiformni eritem purpura koprivnjača petehije svrbež hiperhidroza		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			mialgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povišene vrijednosti kreatinina u krvi		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			osjetljivost dojki	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	flebitis tromboflebitis ekstravazacija na mjestu primjene infuzije bol na mjestu primjene injekcije pireksija	nelagoda u prsištu astenija	malaksalost	

Kounisov sindrom

Prijavljen je akutni koronarni sindrom povezan s alergijskom reakcijom (Kounisov sindrom) kod primjene drugih beta-laktamskih antibiotika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do encefalopatije, konfuzije, epilepsije, poremećaja svijesti i poremećaja kretanja, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Ako je to potrebno, aztreonam i avibaktam mogu se djelomično ukloniti hemodijalizom.

Tijekom 4-satnog postupka hemodijalize ukloni se 38 % doze aztreonama i 55 % doze avibaktama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, drugi beta-laktamski antibakterijski lijekovi, monobaktami, ATK oznaka: J01DF51

Mehanizam djelovanja

Aztreonam inhibira sintezu bakterijske peptidoglikanske stanične stijenke nakon vezanja za proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding proteins*, PBP), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice. Aztreonam je uglavnom otporan na hidrolizu enzimima klase B (metalo-beta-laktamaze).

Avibaktam je ne-beta-laktamski inhibitor beta-laktamaze, koji djeluje tako da s tim enzimom stvara kovalentni spoj koji je otporan na hidrolizu. Avibaktam inhibira beta-laktamaze Ambler klase A i klase C te neke enzime klase D, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum β-lactamases*, ESBL), *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaze (KPC) i OXA-48 karbapenemaze te AmpC enzime. Avibaktam ne inhibira enzime klase B i ne može inhibirati mnoge enzime klase D.

Rezistencija

Mehanizmi bakterijske rezistencije koji bi potencijalno mogli utjecati na aztreonam/avibaktam uključuju enzime beta-laktamaze koje su refraktorne na inhibiciju avibaktamom i koje mogu hidrolizirati aztreonam, mutirane ili stečene PBP-ove, smanjenu propusnost vanjske membrane za bilo koju od dviju djelatnih tvari i aktivni efluks bilo koje od dviju djelatnih tvari.

Antibakterijsko djelovanje u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima

In vitro ispitivanja kombinacije aztreonama/avibaktama i amikacina, ciprofloksacina, kolistina, daptomicina, gentamicina, levofloksacina, linezolida, metronidazola, tigeciklina, tobramicina i vankomicina nisu pokazala sinergističko ni antagonističko djelovanje.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za aztreonam/avibaktam, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pokazalo se da antimikrobno djelovanje aztreonama protiv specifičnih patogena najbolje korelira s postotkom vremena tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija slobodnog lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije aztreonama/avibaktama (% *f*T > MIK aztreonama/avibaktama). Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) indeks za avibaktam je postotak vremena tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija slobodnog lijeka iznad granične koncentracije (% *f*T > C_T).

Antibakterijsko djelovanje protiv specifičnih patogena

In vitro ispitivanja ukazuju na to da bi sljedeći patogeni bili osjetljivi na aztreonam/avibaktam u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije:

Aerobni gram-negativni organizmi
- *Citrobacter freundii* complex
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae* complex
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Raoultella ornithinolytica*
- *Serratia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

In vitro ispitivanja pokazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na aztreonam/avibaktam:
- *Acinetobacter* spp.
- aerobni gram-pozitivni organizmi
- anaerobni organizmi.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Emblaveo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim gram-negativnim bakterijama u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općeniti uvod

Geometrijske srednje vrijednosti (CV %) najviše koncentracije aztreonama i avibaktama u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{max,ss}$) i područja ispod krivulje koncentracija-vrijeme tijekom 24 sata ($AUC_{24,ss}$) u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (n = 127), koji su sudjelovali u ispitivanju faze 3, nakon višekratnih 3-satnih infuzija 1,5 g aztreonama/0,5 g avibaktama primijenjenih svakih 6 sati iznosile su 54,2 mg/l (40,8) odnosno 11,0 mg/l (44,9) te 833 mg*h/l (45,8) odnosno 161 mg*h/l (47,5). Farmakokinetički parametri aztreonama i avibaktama nakon primjene jednokratne i

višekratne doze aztreonama/avibaktama u kombinaciji bili su slični onima koji su bili utvrđeni kada su se aztreonam ili avibaktam primjenjivali sami.

Distribucija

Vezanje avibaktama i aztreonama za proteine u ljudi je nisko i ne ovisi o koncentraciji te iznosi 8 % odnosno 38 %. Volumeni distribucije aztreonama i avibaktama u stanju dinamičke ravnoteže bili su usporedivi i iznosili su 20 l odnosno 24 l u bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama nakon primjene višekratnih doza od 1,5 g aztreonama /0,5 g avibaktama primijenjenih svakih 6 sati infuzijom tijekom 3 sata.

Aztreonam prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Prodiranje aztreonama u tekućinu koja oblaže plućni epitel (engl. *epithelial lining fluid*, ELF) nije klinički ispitano. Srednja vrijednost omjera koncentracije u bronhalnim sekretima i koncentracije u serumu od 21 % naspram 60 % prijavljena je u intubiranih bolesnika 2 do 8 sati nakon intravenski primijenjene jednokratne doze aztreonama od 2 g.

Avibaktam prodire u tekućinu koja oblaže epitel bronha u ljudi s koncentracijama od oko 30 % onih zabilježenih u plazmi i sličnim profilom koncentracija-vrijeme između ELF-a i plazme. Avibaktam prodire u potkožno tkivo na mjestu kožnih infekcija, pri čemu su koncentracije u tkivima približno jednake koncentracijama slobodnog lijeka u plazmi.

Ograničeno je prodiranje avibaktama kroz netaknutu krvno-moždanu barijeru što dovodi do niskih razina aztreonama u cerebrospinalnom likvoru (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF) u odsutnosti upale. Međutim, kada su upaljene moždane ovojnice povećavaju se koncentracije u CSF-u.

Biotransformacija

Aztreonam ne podliježe opsežnom metabolizmu. Glavni metabolit nije aktivan i stvara se otvaranjem beta-laktamskog prstena uslijed hidrolize. Podaci o iskorištenju pokazuju da se oko 10 % doze izlučuje u obliku navedenog metabolita. Nije zabilježen metabolizam avibaktama u preparatima ljudske jetre (mikrosomi i hepatociti). Nakon primjene [^{14}C]-avibaktama, glavni spoj povezan s lijekom u ljudskoj plazmi i urinu bio je avibaktam u nepromijenjenom obliku.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme ($t_{½}$) aztreonama i avibaktama nakon intravenske primjene iznosi približno 2 do 3 sata.

Aztreonam se izlučuje u urin aktivnom tubularnom sekrecijom i glomerularnom filtracijom. Približno 75 % do 80 % intravenske ili intramuskularne doze je pronađeno u urinu. Sastavnice urinarne radioaktivnosti bile su aztreonam u nepromijenjenom obliku (približno 65 % nađeno unutar 8 sati), neaktivni produkt hidrolize beta-laktamskog prstena aztreonama (približno 7 %) i nepoznati metaboliti (približno 3 %). Približno 12 % aztreonama izlučuje se stolicom.

Avibaktam se u neizmijenjenom obliku izlučuje u urin bubrežnim klirensom od približno 158 ml/min, što ukazuje na aktivnu tubularnu sekreciju uz glomerularnu filtraciju. Postotak lijeka koji se izlučio u urin u nepromijenjenom obliku nije ovisio o primijenjenoj dozi i činio je 83,8 % do 100 % doze avibaktama u stanju dinamičke ravnoteže. Manje od 0,25 % avibaktama izlučuje se stolicom.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetike aztreonama i avibaktama približno su linearne u ispitivanom rasponu doza (1500 mg do 2000 mg aztreonama; 375 mg do 600 mg avibaktama). Nije zabilježena značajna akumulacija aztreonama ili avibaktama nakon višekratnih intravenskih infuzija 1500 mg aztreonama/500 mg

avibaktama primijenjenih zdravim odraslim osobama s normalnom funkcijom bubrega svakih 6 sati tijekom najviše 11 dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Eliminacija aztreonama i avibaktama smanjena je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Prosječna povećanja AUC-a avibaktama bila su 2,6 puta, 3,8 puta, 7 puta i 19,5 puta veća u ispitanika s blagim (ovdje definiranim kao vrijednost CrCL 50 do 79 ml/min), umjerenim (ovdje definiranim kao vrijednost CrCL 30 do 49 ml/min), teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min, koje ne zahtijeva dijalizu) odnosno sa završnim stadijem bubrežne bolesti, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (ovdje definiranom kao vrijednost CrCL > 80 ml/min). Potrebna je prilagodba doze u bolesnika s procijenjenom vrijednosti CrCL ≤ 50 ml/min, vidjeti dio 4.2.

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetika avibaktama u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre nije ispitana. Budući da se ne čini da aztreonam i avibaktam podliježu značajnom jetrenom metabolizmu, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre značajno izmijeniti sistemski klirens bilo koje od djelatnih tvari.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)
U starijih osoba je srednja vrijednost poluvremena eliminacije aztreonama i avibaktama povećana, a plazmatski klirens smanjen, u skladu sa smanjenjem bubrežnog klirensa aztreonama i avibaktama povezanog s dobi.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika aztreonama/avibaktama u pedijatrijskih bolesnika nije procijenjena.

Spol, rasa i tjelesna težina
Spol ili rasa ne utječu značajno na farmakokinetiku aztreonama/avibaktama. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi aztreonama/avibaktama nisu zabilježene klinički značajne razlike u izloženosti između odraslih osoba s indeksom tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) ≥ 30 kg/m^2 i odraslih osoba s BMI-om < 30 kg/m^2.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Aztreonam

Neklinički podaci o aztreonamu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili reproduktivne toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti aztreonama primijenjenog intravenskim putem.

Avibaktam

Neklinički podaci o avibaktama ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti avibaktama.

Toksičnost kombinacije aztreonama i avibaktama

28-dnevno ispitivanje toksičnosti kombinacije provedeno na štakorima pokazalo je da avibaktam nije izmijenio sigurnosni profil aztreonama kada se primjenjivao u kombinaciji.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja aztreonama na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost, trudnoću, embrionalni / fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Kod skotnih ženki kunića kojima je primijenjen avibaktam u dozama od 300 i 1000 mg/kg/dan primijećena je o dozi ovisna manja srednja vrijednost tjelesne težine fetusa i odgođeno okoštavanje, što bi moglo biti povezano s toksičnošću u majke. Razine izloženosti u plazmi uz dozu pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) (100 mg/kg/dan) za majku i fetus ukazuju na umjerene do niske sigurnosne granice.

Kod štakora nisu primijećeni štetni učinci na embriofetalni razvoj ni plodnost. Nakon primjene avibaktama u ženki štakora tijekom cijelog razdoblja skotnosti i laktacije, nije primijećen učinak na preživljenje, rast i razvoj mladunčadi, ali je kod manje od 10 % mladunaca štakora zabilježena povećana incidencija dilatacije bubrežne nakapnice i uretera pri razinama izloženosti majke koje su bile približno 2,8 ili više puta veće od terapijske izloženosti u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Suhi prašak

3 godine
Nakon rekonstitucije

Rekonstituirana bočica se treba iskoristiti unutar 30 minuta za pripremu infuzijske vrećice ili osnovne otopine koja će omogućiti dobivanje odgovarajuće doze ATM/AVI za intravensku infuziju.

Nakon razrjeđivanja

Infuzijske vrećice
Ako se intravenska otopina priprema s (0,9 %-tnom) otopinom natrijevog klorida za injekciju ili otopinom Ringerovog laktata, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka tijekom 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C te nakon toga tijekom najviše 12 sati na temperaturi do 30 °C.

Ako se intravenska otopina priprema s (5 %-tnom) otopinom glukoze za injekciju, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka tijekom 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C te nakon toga tijekom najviše 6 sati na temperaturi do 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti, osim u slučaju kada su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika te ne smiju premašiti gore navedene vrijednosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 30 ml (staklo tipa I), zatvorena gumenim (klorobutilnim) čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.

Lijek je dostupan u pakiranjima od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se mora rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije, a dobiveni koncentrat se zatim mora odmah razrijediti prije primjene. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna do žuta otopina koja ne sadrži vidljive čestice.

Kod pripreme i primjene otopine moraju se primijeniti standardne aseptične tehnike. Doze se moraju pripremiti u infuzijskoj vrećici odgovarajuće veličine.

Lijekovi koji se primjenjuju parenteralno trebaju se vizualno pregledati na prisutnost čestica prije primjene.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Ukupno vrijeme od početka rekonstitucije do završetka pripreme intravenske infuzije ne smije biti dulje od 30 minuta.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) je lijek koji sadrži kombinaciju dvije djelatne tvari. Jedna bočica sadrži 1,5 g aztreonama i 0,5 g avibaktama u fiksnom omjeru 3:1.

Upute za pripremu doza za odrasle osobe u INFUZIJSKOJ VREĆICI:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake potrebne za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 1,5 – 40 mg/ml **aztreonama** i 0,50 – 13,3 mg/ml **avibaktama**. Svi izračuni trebaju biti obavljeni prije poduzimanja navedenih koraka.

1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu** (**131,2 mg/ml** aztreonama i **43,7 mg/ml** avibaktama):
   a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
   b) Izvucite iglu i lagano protresite bočicu kako biste dobili bistru, bezbojnu do žutu otopinu bez vidljivih čestica.
2. Pripremite **konačnu otopinu** za infuziju (konačna koncentracija mora iznositi **1,5 – 40 mg/ml** aztreonama i **0,50 – 13,3 mg/ml** avibaktama):
   Infuzijska vrećica: Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem na odgovarajući način izračunatog volumena rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu koja sadrži bilo koju od sljedećih otopina: (0,9 %-tnu) otopinu natrijeva klorida za injekciju, (5 %-tnu) otopinu glukoze za injekciju ili otopinu Ringerova laktata.

Pogledajte tablicu 4 u nastavku.

Tablica 4. Priprema doza lijeka Emblaveo za odrasle osobe u INFUZIJSKOJ VREĆICI

Ukupna doza (aztreonam/avibaktam)	**Volumen koji treba izvući iz rekonstituirane(ih) bočice(a)**	**Konačan volumen nakon razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici[a,b]**
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml do 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml do 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml do 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml do 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml do 250 ml
Sve druge doze	Volumen (ml) izračunat na temelju potrebne doze: **Doza (mg aztreonama) ÷ 131,2 mg/ml aztreonama** **-ili-** **Doza (mg avibaktama) ÷ 43,7 mg/ml avibaktama**	Volumen (ml) će se razlikovati ovisno o dostupnoj veličini infuzijske vrećice i ciljanoj konačnoj koncentraciji (mora iznositi 1,5 – 40 mg/ml aztreonama i 0,50 – 13,3 mg/ml avibaktama)

a Razrijedite do konačne koncentracije aztreonama od 1,5 – 40 mg/ml (konačna koncentracija avibaktama od 0,50 – 13,3 mg/ml) za stabilnost lijeka za vrijeme uporabe tijekom najviše 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C te nakon toga tijekom najviše 12 sati na temperaturi do 30 °C za infuzijske vrećice koje sadrže (0,9 %-tnu) otopinu natrijeva klorida za injekciju ili otopinu Ringerova laktata.

b Razrijedite do konačne koncentracije aztreonama od 1,5 – 40 mg/ml (konačna koncentracija avibaktama od 0,50 – 13,3 mg/ml) za stabilnost lijeka za vrijeme uporabe tijekom najviše 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C te nakon toga tijekom najviše 6 sati na temperaturi do 30 °C za infuzijske vrećice koje sadrže (5 %-tnu) otopinu glukoze za injekciju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1808/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
aztreonam/avibaktam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1,5 g aztreonama i 0,5 g avibaktama u obliku avibaktamnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži arginin i natrij.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Bočica za jednokratnu uporabu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Pročitajte uputu o lijeku za informacije o roku valjanosti rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1808/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prašak za koncentrat
aztreonam/avibaktam
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
aztreonam/avibaktam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Emblaveo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati Emblaveo
3. Kako primjenjivati Emblaveo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emblaveo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emblaveo i za što se koristi

Što je Emblaveo
Emblaveo je antibiotik koji sadrži dvije djelatne tvari: aztreonam i avibaktam.
- Aztreonam pripada skupini antibiotika koji se zovu „monobaktami“. Može ubiti određene vrste bakterija (takozvane gram-negativne bakterije).
- Avibaktam je „inhibitor beta-laktamaze“ koji pomaže aztreonamu ubiti neke bakterije koje ne može ubiti sam.

Za što se Emblaveo koristi
Emblaveo se koristi u odraslih osoba za liječenje:
- kompliciranih bakterijskih infekcija abdomena (želuca i crijeva) kod kojih se infekcija proširila na trbušnu šupljinu (prostor unutar trbuha),
- bolničke pneumonije (bakterijska infekcija pluća koja nastaje tijekom boravka u bolnici), uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (upala pluća koja se razvije u bolesnika na stroju koji se zove ventilator i koji im pomaže pri disanju),
- kompliciranih infekcija (koje je teško liječiti jer su se proširile na druge dijelove tijela ili bolesnik boluje od drugih stanja) mokraćnih puteva, uključujući pijelonefritis (infekcija bubrega),
- infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama koje drugi antibiotici možda ne mogu ubiti.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati Emblaveo

Nemojte primati Emblaveo
- ako ste alergični na aztreonam, avibaktam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju (oticanje lica, ruku, stopala, usana, jezika ili grla; ili otežano gutanje ili disanje; ili tešku kožnu reakciju) na druge antibiotike koji spadaju u skupinu penicilina, cefalosporina ili karbapenema.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete primati Emblaveo:
- ako ste ikada imali bilo kakvu alergijsku reakciju (pa čak i samo kožni osip) na druge antibiotike. Znakovi alergijske reakcije uključuju svrbež, osip na koži ili otežano disanje.

- ako imate probleme s bubrezima ili ako uzimate lijekove koji utječu na funkciju Vaših bubrega, kao što su drugi antibiotici poznati pod nazivom aminoglikozidi (streptomicin, neomicin, gentamicin). Ako je oštećena funkcija Vaših bubrega, liječnik će Vam možda dati nižu dozu lijeka Emblaveo i možda htjeti obavljati redovite krvne pretrage tijekom liječenja kako bi provjeravao funkciju Vaših bubrega. Osim toga, možete biti izloženi većem riziku od razvoja ozbiljnih nuspojava koje utječu na živčani sustav kao što je encefalopatija (poremećaj mozga koji može biti uzrokovan bolešću, ozljedom, lijekovima ili kemikalijama) zbog povećanih razina lijeka Emblaveo u krvi, osim u slučaju da je doza smanjena. Simptomi encefalopatije uključuju smetenost, napadaje i promijenjenu mentalnu funkciju (pogledajte dio 3. „Ako primite više lijeka Emblaveo nego što ste trebali“).
- ako imate bilo kakve probleme s jetrom. Liječnik će možda htjeti obavljati redovite krvne pretrage tijekom liječenja kako bi provjeravao funkciju Vaše jetre jer je kod primjene lijeka Emblaveo zabilježeno povećanje vrijednosti jetrenih enzima.
- ako uzimate lijekove poznate pod nazivom antikoagulansi (lijekovi koji sprječavaju zgrušavanje krvi). Emblaveo može utjecati na zgrušavanje krvi. Liječnik će pratiti razine u Vašoj krvi kako bi provjerio treba li promijeniti Vašu dozu antikoagulansa tijekom liječenja lijekom Emblaveo.

Obratite se svom liječniku ako se nakon početka liječenja lijekom Emblaveo u Vas pojave:
- težak, produljen ili krvav proljev. To može biti znak upale debelog crijeva. Možda će biti nužno prekinuti liječenje lijekom Emblaveo i započeti s odgovarajućim liječenjem proljeva (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).
- druge infekcije. Postoji mala mogućnost da dobijete drugu infekciju uzrokovanu drugom bakterijom tijekom ili nakon liječenja lijekom Emblaveo.

Laboratorijske pretrage
Obavijestite liječnika da uzimate Emblaveo ako ćete obavljati bilo kakve pretrage. To je zbog toga jer može doći do odstupanja u rezultatu testa (krvne pretrage) koji se zove direktni ili indirektni Coombsov test. Taj test služi za provjeru prisutnosti protutijela koja se bore protiv Vaših crvenih krvnih stanica.

Djeca i adolescenti
Emblaveo se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih ili adolescentnih bolesnika mlađih od 18 godina. To je zbog toga jer nije poznato je li lijek siguran za primjenu u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Emblaveo
Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Emblaveo ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:
- lijek za liječenje gihta koji se zove probenecid.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ovaj lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako liječnik smatra da je to nužno i samo ako korist za majku nadmašuje rizik za dijete.

Ovaj lijek može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite, potrebno je odlučiti trebate li prekinuti dojenje ili se suzdržati od liječenja ovim lijekom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima
Emblaveo može uzrokovati nuspojave, kao što je omaglica, koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte voziti ili rukovati alatima ili strojevima ako osjećate nuspojave kao što je omaglica (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

Emblaveo sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži približno 44,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) u jednoj bočici. To odgovara 2,2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Emblaveo

Emblaveo će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.

Koliko lijeka primijeniti

Emblaveo se daje kapanjem (drip) izravno u venu („intravenska infuzija“). Uobičajena doza je jedna bočica (koja sadrži 1,5 g aztreonama i 0,5 g avibaktama) svakih 6 sati. Prva doza je veća, (2 g aztreonama i 0,67 g avibaktama). Infuzija će trajati 3 sata. Ciklus liječenja obično traje od 5 do 14 dana, ovisno o vrsti infekcije koju imate i Vašem odgovoru na liječenje.

Osobe koje imaju probleme s bubrezima
Ako imate probleme s bubrezima, liječnik će možda smanjiti Vašu dozu i produljiti vrijeme koje treba proći između doza. To je zbog toga jer se Emblaveo uklanja iz Vašeg tijela putem bubrega. Ako je funkcija Vaših bubrega oštećena, možda će se povećati razine lijeka Emblaveo u Vašoj krvi.

Ako primite više lijeka Emblaveo nego što ste trebali
Emblaveo će Vam dati liječnik ili medicinska sestra te stoga nije vjerojatno da ćete primiti previše ovog lijeka. Međutim, ako imate nuspojave ili mislite da ste primili previše lijeka Emblaveo, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Morate obavijestiti svog liječnika ako osjetite smetenost, promjene mentalnih funkcija, probleme s kretanjem ili napadaje.

Ako ste propustili dozu lijeka Emblaveo
Ako mislite da ste propustili dozu, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebna hitno medicinsko liječenje:
- oticanje lica, usana, očiju, jezika i/ili grla, koprivnjača, uz otežano gutanje ili disanje. To mogu biti znakovi alergijske reakcije ili angioedema koji mogu biti opasni po život.
- težak, dugotrajan ili krvavi proljev (koji može biti povezan s boli u želucu ili vrućicom). To se može pojaviti tijekom ili nakon liječenja antibioticima i može biti znak ozbiljne upale crijeva. Ako se to dogodi, ne uzimajte lijekove koji zaustavljaju ili usporavaju pražnjenje crijeva.
- iznenadna pojava teškog osipa, mjehurića na koži ili ljuštenja kože, koji mogu biti praćeni visokom vrućicom ili boli u zglobovima (to mogu biti znakovi ozbiljnijeg medicinskog stanja kao što je toksična epidermalna nekroliza, eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem).

Ove ozbiljne nuspojave su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Druge nuspojave
Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Česte: (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- promjena u broju nekih vrsta krvnih stanica (koje se zovu „trombociti ili krvne pločice“) – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- smetenost
- omaglica
- proljev
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- povećanje razine određenih jetrenih enzima – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- osip
- upala vene
- upala vene povezana s krvnim ugruškom
- bol ili oticanje na mjestu primjene infuzije
- vrućica

Manje česte: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- povećanje broja nekih vrsta bijelih krvnih stanica (koje se zovu „eozinofili“ i „leukociti“) – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- poteškoće sa spavanjem (otežano usnivanje i održavanje spavanja)
- encefalopatija (stanje koje utječe na mozak i dovodi do promijenjenog mentalnog stanja i smetenosti)
- glavobolja
- smanjen osjet dodira, boli i temperature u ustima
- poremećaj osjeta okusa
- dodatni srčani otkucaji
- krvarenje
- snižen krvni tlak
- crvenilo lica
- prekomjerno stezanje mišića dišnih puteva koje otežava disanje
- krvarenje u želucu
- vrijedovi u usnoj šupljini
- povećanje razina nekih tvari u Vašoj krvi (gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, kreatinina)
- svrbež
- ljubičaste mrlje poput modrica, male crvene točkice
- prekomjerno znojenje
- bol u prsnom košu
- slabost

Rijetke: (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- gljivične infekcije rodnice
- niske razine krvnih stanica (pancitopenija)
- značajno smanjenje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (koje se zovu „neutrofili“) koje se bore protiv infekcije – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- produljenje vremena potrebnog da rana prestane krvariti
- spontano stvaranje modrica
- odstupanje u rezultatu testa (krvne pretrage) koji se zove direktni ili indirektni Coombsov test. Taj test služi za provjeru prisutnosti protutijela koja se bore protiv Vaših crvenih krvnih stanica.
- napadaj
- osjećaji poput utrnulosti, trnaca i bockanja
- dvoslike
- osjećaj vrtnje
- zvonjenje ili zujanje u ušima

- otežano disanje
- neuobičajeni zvukovi pri disanju (piskanje)
- kihanje
- začepljen nos (nosna kongestija)
- zadah iz usta
- upala jetre
- žutilo kože i očiju
- bol u mišićima
- osjetljivost dojki
- opće loše osjećanje

Nepoznato: (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- superinfekcija (nova infekcija koja se pojavljuje nakon liječenja Vaše trenutne infekcije)

Iznenadna bol u prsnom košu, što može biti znak potencijalno ozbiljne alergijske reakcije koja se zove Kounisov sindrom, zabilježena je kod primjene drugih lijekova iste vrste. Ako je osjetite, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Emblaveo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Emblaveo sadrži
- Djelatne tvari su aztreonam i avibaktam. Jedna bočica sadrži 1,5 g aztreonama i 0,5 g avibaktama u obliku avibaktamnatrija (pogledajte dio 2. „Emblaveo sadrži natrij“).
- Drugi sastojak je arginin.

Kako Emblaveo izgleda i sadržaj pakiranja
Emblaveo je bijeli do blijedožuti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom. Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgija

Proizvođač
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka prije propisivanja.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s (0,9 %-tnom) otopinom natrijeva klorida za injekciju, (5 %-tnom) otopinom glukoze za injekciju ili otopinom Ringerova laktata kako je navedeno u nastavku.

Prašak se mora rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije, a dobiveni koncentrat se zatim mora odmah razrijediti prije primjene. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna do žuta otopina koja ne sadrži vidljive čestice.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) je lijek koji sadrži kombinaciju dvije djelatne tvari. Jedna bočica sadrži 1,5 g aztreonama i 0,5 g avibaktama u fiksnom omjeru 3:1.

Kod pripreme i primjene otopine moraju se primijeniti standardne aseptične tehnike. Doze se moraju pripremiti u infuzijskoj vrećici odgovarajuće veličine.

Lijekovi koji se primjenjuju parenteralno trebaju se vizualno pregledati na prisutnost čestica prije primjene.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Ukupno vrijeme od početka rekonstitucije do završetka pripreme intravenske infuzije ne smije biti dulje od 30 minuta.

Upute za pripremu doza za odrasle osobe u INFUZIJSKOJ VREĆICI:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake potrebne za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 1,5 – 40 mg/ml **aztreonama** i 0,50 – 13,3 mg/ml **avibaktama**. Svi izračuni trebaju biti obavljeni prije poduzimanja navedenih koraka.

1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu** (**131,2 mg/ml** aztreonama i **43,7 mg/ml** avibaktama):
   a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
   b) Izvucite iglu i lagano protresite bočicu kako biste dobili bistru, bezbojnu do žutu otopinu bez vidljivih čestica.
2. Pripremite **konačnu otopinu** za infuziju (konačna koncentracija mora iznositi **1,5 – 40 mg/ml** aztreonama i **0,50 – 13,3 mg/ml** avibaktama):
   Infuzijska vrećica: Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem na odgovarajući način izračunatog volumena rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu koja sadrži bilo koju od sljedećih otopina: (0,9 %-tnu) otopinu natrijeva klorida za injekciju, (5 %-tnu) otopinu glukoze za injekciju ili otopinu Ringerova laktata.

Pogledajte tablicu 1 u nastavku.

Tablica 1: Priprema doza lijeka Emblaveo za odrasle osobe u INFUZIJSKOJ VREĆICI

Ukupna doza (aztreonam/avibaktam)	**Volumen koji treba izvući iz rekonstituirane(ih) bočice(a)**	**Konačan volumen nakon razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici[1,2]**
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml do 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml do 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml do 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml do 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml do 250 ml
Sve druge doze	Volumen (ml) izračunat na temelju potrebne doze: **Doza (mg aztreonama) ÷ 131,2 mg/ml aztreonama** **-ili-** **Doza (mg avibaktama) ÷ 43,7 mg/ml avibaktama**	Volumen (ml) će se razlikovati ovisno o dostupnoj veličini infuzijske vrećice i ciljanoj konačnoj koncentraciji (mora iznositi 1,5 – 40 mg/ml aztreonama i 0,50 – 13,3 mg/ml avibaktama)

1 Razrijedite do konačne koncentracije aztreonama od 1,5 – 40 mg/ml (konačna koncentracija avibaktama od 0,50 – 13,3 mg/ml) za stabilnost lijeka za vrijeme uporabe tijekom najviše 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C te nakon toga tijekom najviše 12 sati na temperaturi do 30 °C za infuzijske vrećice koje sadrže (0,9 %-tnu) otopinu natrijeva klorida za injekciju ili otopinu Ringerova laktata.

2 Razrijedite do konačne koncentracije aztreonama od 1,5 – 40 mg/ml (konačna koncentracija avibaktama od 0,50 – 13,3 mg/ml) za stabilnost lijeka za vrijeme uporabe tijekom najviše 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C te nakon toga tijekom najviše 6 sati na temperaturi do 30 °C za infuzijske vrećice koje sadrže (5 %-tnu) otopinu glukoze za injekciju.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti, osim u slučaju kada su rekonstitucija i razrjeđivanje obavljeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika te ne smiju premašiti gore navedene vrijednosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.