

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emblaveo 1,5 g/0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 1,5 g atstreonaamia sekä avibaktaaminatriumia määrän, joka vastaa 0,5 g:aa avibaktaamia.

Käyttökuntoon saatettuna 1 ml liuosta sisältää 131,2 mg atstreonaamia ja 43,7 mg avibaktaamia (ks. kohta 6.6).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Emblaveo sisältää noin 44,6 mg natriumia per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai hieman kellertävä kylmäkuivattu kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Emblaveo on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- komplisoitunut vatsansisäinen infektio
- sairaalakeuhkokuume, ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien
- komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien.

Emblaveo on tarkoitettu myös aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuispotilaille, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Emblaveo-valmistetta suositellaan käyttämään aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuispotilaille, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, vasta infektioautien hoitoon asianmukaisesti perehtyneen lääkärin konsultoinnin jälkeen.

Annostus

Annos aikuisille, joiden laskennallinen kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on > 50 ml/min
Taulukossa 1 esitetään suositukset laskimoon annettavasta annoksesta potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on > 50 ml/min. Yhden latausannoksen jälkeen annetaan ylläpitoannoksia, jotka aloitetaan seuraavan antovälin alussa.

Taulukko 1. Suositeltu laskimoon annettava annos infektiotyypeittäin aikuispotilaille, joiden CrCl^a on > 50 ml/min

Infektiotyyppi	Atstreonaamin ja avibaktaamin annos		Infuusion kesto	Antoväli	Hoidon kesto
	Latausannos	Ylläpitoannos			
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 tuntia	Joka 6. tunti	5–10 vrk
Sairaalakeuhkokuume, ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 tuntia	Joka 6. tunti	7–14 vrk
Komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 tuntia	Joka 6. tunti	5–10 vrk
Aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamat infektiot aikuispotilailla, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 tuntia	Joka 6. tunti	Kesto infektion sijainnin mukaan ja voi olla enimmillään 14 vuorokautta.

a Laskettu Cockcroft–Gaultin kaavalla.

b Käytetään yhdessä metronidatsolin kanssa, kun anaerobisen patogeenin tiedetään tai epäillään olevan osallisena infektiin liittyvässä prosessissa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl > 50 – ≤ 80 ml/min) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Taulukossa 2 esitetään suositellut annosmuutokset potilaille, joiden laskennallinen kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min. Yhden latausannoksen jälkeen annetaan ylläpitoannoksia, jotka aloitetaan seuraavan antovälin alussa.

Taulukko 2. Suositellut annokset potilaille, joiden laskennallinen CrCl on ≤ 50 ml/min

Laskennallinen CrCl (ml/min) ^a	Atstreonaamin ja avibaktaamin annos ^b		Infuusion kesto	Antoväli
	Latausannos	Ylläpitoannos		
> 30 – ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 tuntia	Joka 6. tunti
> 15 – ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 tuntia	Joka 8. tunti
≤ 15 ml/min, ajoittaisessa hemodialyysihoidossa ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 tuntia	Joka 12. tunti

a Laskettu Cockcroft–Gaultin kaavalla.

b Annossuosituksot perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen ja simulaatioon.

c Sekä atstreonaami että avibaktaami poistuvat elimistöstä hemodialyysissä; hemodialyysihoitopäivinä Emblaveo-valmiste pitää antaa hemodialyysin jälkeen.

d Atstreonaamia ja avibaktaamia sisältävää yhdistelmävalmistetta ei pidä käyttää potilaille, joiden CrCl on ≤ 15 ml/min, paitsi jos aloitetaan hemodialyysihoito tai muunlainen munuaiskorvaushoito.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden laskennallista kreatiniinipuhdistumaa on suositeltavaa seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Tiedot eivät ole riittäviä annossuositusten antamiseksi potilaille, jotka saavat muuta munuaiskorvaushoitoa kuin hemodialyysiä (esim. jatkuvaa venovenosista hemofiltratiota tai peritoneaalidialyysiä). Jatkuvaa munuaiskorvaushoitoa saavat potilaat tarvitsevat suuremman annoksen kuin hemodialyysihoidon saavat potilaat. Jatkuvaa munuaiskorvaushoitoa saavien potilaiden annosmuutosten pitää perustua puhdistumaan (ml/min) jatkuvassa munuaiskorvaushoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Emblaveo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Emblaveo annetaan 3 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea-asteinen yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea-asteinen ihoreaktio) jollekin toisentyyppiselle beetalaktaamibakteerilääkkeelle (esim. penisilliineille, kefalosporiineille tai karbapeneemeille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Ennen hoitoa on varmistettava, onko potilaalla anamneesissa atstreonaamista tai muista beetalaktaamilääkevalmisteista aiheutuneita yliherkkyysreaktioita. Emblaveo on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aiemmin ollut vakavia yliherkkyysreaktioita mille tahansa beetalaktaamille (ks. kohta 4.3). Lisäksi atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän annossa potilaille, joilla on anamneesissa jonkin muun tyyppinen muista beetalaktaamilääkevalmisteista aiheutunut yliherkkyysreaktio, on oltava varovainen. Jos vaikea-asteisia yliherkkyysreaktioita ilmaantuu, Emblaveo-hoito on välittömästi keskeytettävä ja on ryhdyttävä asianmukaisiin hätätoimenpiteisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Emblaveo-hoidon aikana suositellaan tarkkaa seuranta. Atstreonaami ja avibaktaami eliminoiduvat pääasiassa munuaisten kautta, joten annosta pitää pienentää munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2). Atstreonaamin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja beetalaktaamiyliannoksen yhteydessä on saatu joitakin neurologisia jälkiseurauksia (esim. enkefalopatia, sekavuus, epilepsia, alentunut tajunnantaso, liikehäiriöt) koskevia raportteja (ks. kohta 4.9).

Samanaikainen hoito munuaistoksisilla valmisteilla (esim. aminoglykosideilla) voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan. Jos potilaan munuaisten toiminta muuttuu, kreatiniinipuhdistumaa (CrCl) on seurattava ja Emblaveo-annosta on muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Emblaveo-hoidon yhteydessä on havaittu kohonneita maksaentsyymien pitoisuuksia (ks. kohta 4.8). Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Emblaveo-hoidon aikana suositellaan tarkkaa seurantaa.

Kliinisten tietojen rajoitukset

Atstreonaamia ja avibaktaamia sisältävän yhdistelmävalmisteen käyttö potilaille, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio, sairaalakeuhkokuume, ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien, tai komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien, perustuu pelkän atstreonaamin käytöstä saatuun kokemukseen, atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän farmakokineettis-farmakodynaamisiin analyysihin ja vähäisiin tietoihin, jotka on saatu 422:lla komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota tai sairaalakeuhkokuumetta / ventilaattorihoitoon liittyvää keuhkokuumetta sairastavalla aikuisella tehdystä satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta.

Atstreonaamia ja avibaktaamia sisältävän yhdistelmävalmisteen käyttö aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon potilaille, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, perustuu atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän farmakokineettis-farmakodynaamiseen analyysiin sekä vähäisiin tietoihin, jotka on saatu 422:lla komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota tai sairaalakeuhkokuumetta / ventilaattorihoitoon liittyvää keuhkokuumetta sairastavalla aikuisella tehdystä satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (näistä 17 potilasta, joilla oli karbapeneemiresistenttejä [meropeneemiresistenttejä] organismeja, sai Emblaveo-hoitoa) sekä 15:llä metallobeetalaktamaaseja (MBL) tuottavien gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamia vakavia infektiota sairastavalla aikuisella (joista 12 potilasta sai Emblaveo-hoitoa) tehdystä satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (ks. kohta 5.1).

Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän vaikutuskirjo

Atstreonaamilla ei ole aktiivisuutta tai on vähäinen aktiivisuus valtaosaa akinetobakteereja (*Acinetobacter* spp.), grampositiivisia organismeja ja anaerobeja vastaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Jos näiden patogeenien tiedetään tai epäillään olevan osallisena infektiin liittyvässä prosessissa, on käytettävä lisäksi muita bakteerilääkevalmisteita.

Avibaktaamin estävä vaikutuskirjo kattaa monet atstreonaamia inaktivoivat entsyymit, kuten Ambler-luokan A beetalaktamaasit ja luokan C beetalaktamaasit. Avibaktaami ei estä luokan B entsyymejä (metallobeetalaktamaaseja), eikä se kykene estämään monia luokan D entsyymejä. Atstreonaami ei yleensä hydrolysoitu luokan B entsyymien välityksellä (ks. kohta 5.1).

Clostridioides difficile -bakteeriin liittyvä ripuli

Atstreonaamin yhteydessä on raportoitu *Clostridioides (C.) difficile* -bakteeriin liittyvää ripulia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi olla lievistä henkeä uhkaavaan. Tämä diagnoosi on otettava huomioon, jos potilaalla on ripulia Emblaveo-hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Emblaveo-hoidon keskeyttämistä ja spesifistä hoitoa *C. difficile* -bakteeriin pitää harkita. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei pidä antaa.

Ei-herkät organismit

Emblaveo-valmisteen käyttö voi johtaa ei-herkkien organismien liikakasvuun, mikä voi vaatia hoidon keskeyttämisen tai muita tarkoituksenmukaisia toimenpiteitä.

Protrombiiniajan piteneminen / suun kautta otettavien antikoagulanttien aktiivisuuden lisääntyminen

Atstreonaamia saavilla potilailla on raportoitu protrombiiniajan pitenemistä (ks. kohta 4.8). Jos suun kautta otettavia antikoagulantteja määrätään samanaikaisesti, asianmukainen seuranta on tarpeen, ja antikoagulanttiannosta voi olla tarpeen säätää halutun antikoagulaation ylläpitämiseksi.

Serologisiin testeihin liittyvät häiriöt

Suora tai epäsuora Coombsin testi (suora tai epäsuora antiglobuliinikoe) voi muuttua positiiviseksi atstreonaamihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 44,6 mg natriumia per injektioapullo, mikä vastaa 2,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Emblaveo-valmiste saatetaan laimentaa natriumia sisältävään liuokseen (ks. kohta 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaalle annettavassa kaikkien lähteiden kokonaisnatriummäärässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Atstreonaami ja avibaktaami ovat *in vitro* orgaanisten anionien kuljettajien OAT1 ja OAT3 substraatteja, mikä saattaa osaltaan edistää aktiivista soluunottoa veritilasta ja siten erittymistä munuaisten kautta. Probenesidi (voimakas OAT:n estäjä) estää *in vitro* avibaktaamin soluunottoa 56–70 %, joten se voi samanaikaisesti annettuna muuttaa avibaktaamin eliminaatiota. Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmällä ja probenesidillä ei ole tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia, joten probenesidin samanaikaista antoa ei suositella.

Atstreonaami ei metaboloidu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä. Avibaktaamilla ei todettu *in vitro* kliinisesti oleellisella altistuksella merkittävää sytokromi P450 -entsyymejä estävää vaikutusta eikä lainkaan sytokromi P450 -entsyymejä indusoivaa vaikutusta. Avibaktaami ei estä merkittäviä munuaisten tai maksan kuljettajaproteiineja kliinisesti merkittävällä altistusalueella *in vitro*, joten näihin mekanismeihin perustuvan yhteisvaikutuksen mahdollisuuden katsotaan olevan vähäinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atstreonaamin tai avibaktaamin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyt tutkimukset atstreonaamilla eivät viittaa suoria eivätkä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa avibaktaamilla on havaittu lisääntymistoksisuutta, mutta teratogeenisia vaikutuksia ei ole havaittu (ks. kohta 5.3).

Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmää tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi aiheellista, ja vain, jos hyöty äidille on suurempi kuin lapselle aiheutuva riski.

Imetys

Atstreonaami erittyy äidinmaitoon pitoisuuksina, jotka ovat alle 1 % äidin seerumissa samanaikaisesti havaittavasta pitoisuudesta. Ei tiedetä, erittyykö avibaktaami ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko/pidättyäytäänkö hoidosta atstreonaamia ja avibaktaamia sisältävällä yhdistelmävalmisteella, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavilla. Eläimillä tehdyt tutkimukset atstreonaamilla tai avibaktaamilla eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn vähäisesti vaikuttavat haittavaikutukset (esim. heitehuimaus) ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmällä hoitoa saaneilla potilailla olivat anemia (6,9 %), ripuli (6,2 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT) (6,2 %) ja suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) (5,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä pelkästään atstreonaamia ja/tai niitä on todettu Emblaveo-valmistetta koskeneissa faasin 2 ja faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa (N = 305).

Haittavaikutukset luetellaan jäljempänä olevassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden luokittain seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys elinjärjestelmittäin

MedDRA-elinjärjestelmä-luokitus	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot			Ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi Emätininfektio	Superinfektio
Veri ja imukudos	Anemia Trombosytoosi Trombosytopenia	Lisääntynyt eosinofiilien määrä Leukosytoosi	Pansytopenia Neutropenia Pidentynyt protrombiiniaika Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika Positiivinen Coombsin testi Positiivinen suora Coombsin testi	

Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys elinjärjestelmittäin

MedDRA-elinjärjestelmä-luokitus	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
			Positiivinen epäsuora Coombsin testi	
Immuuni-järjestelmä		Anafylaktinen reaktio Lääkeaine-yliherkkyys		
Psykkiset häiriöt	Sekavuustila	Unettomuus		
Hermosto	Heitehuimaus	Enkefalopatia Päänsärky Suun hypestesias Makuhäiriö	Kouristuskohtaus Parestesiat	
Silmät			Diplopia	
Kuulo ja tasapainoelin			Huimaus Tinnitus	
Sydän		Sydämen lisälyönnit		
Verisuonisto		Verenvuodot Hypotensio Punastelu		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi	Hengenahdistus Hengityksen vinkuminen Aivastelu Nenän tukkoisuus	
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti Maha-suolikanavan verenvuoto Suun haavaumat	Pseudo-membranoottinen koliitti Hengityksen haju	
Maksa ja sappi	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	Suurentunut gamma-glutamyyli-transferaasipitoisuus	Hepatiitti Ikterus	

Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys elinjärjestelmittäin

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
	Suurentunut alaniiniamino- transferaasi- pitoisuus Suurentunut transaminaasien pitoisuus	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus		
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Angioedeema Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Kesivä ihottuma Erythema multiforme Purppura Nokkosihottuma Petekiat Kutina Hyperhidroosi		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Myalgia	
Munuaiset ja virtsatiet		Suurentunut veren kreatiniini- pitoisuus		
Sukupuolielimet ja rinnat			Rintojen arkuus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Laskimotulehdus Tromboflebiitti Infuusiokohdan ekstravasaatio Pistoskohdan kipu Kuume	Epämukavat tuntemukset rintakehässä Astenia	Huonovointisuus	

Kounisin oireyhtymä

Muiden beetalaktaamiantibioottien yhteydessä on raportoitu akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää, joka liittyy allergiseen reaktioon (Kounisin oireyhtymä).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannoksesta voi aiheutua enkefalopatiaa, sekavuutta, epilepsia, alentunut tajunnantaso ja liikehäiriöitä, etenkin jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Atstreonaami ja avibaktaami voidaan tarvittaessa osittain poistaa elimistöstä hemodialyysillä.

Neljän tunnin kestoisen hemodialyysihoitokerran aikana elimistöstä poistuu 38 % atstreonaamiannoksesta ja 55 % avibaktaamiannoksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, monobaktaamit, ATC-koodi: J01DF51

Vaikutusmekanismi

Atstreonaami estää bakteerin soluseinän peptidoglykaanisynteesiä sitoutumalla penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP), mikä johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan. Atstreonaami ei yleensä hydrolysoitu luokan B entsyymien (metallobeetalaktamaasien) välityksellä.

Avibaktaami on ei-beetalaktaami beetalaktamaasin estäjä, jonka vaikutus perustuu siihen, että se muodostaa entsyymin kanssa kovalenttisen adduktin, joka ei hydrolysoitu. Avibaktaami estää sekä Ambler-luokan A että luokan C beetalaktamaaseja ja joitakin luokan D entsyymejä, kuten laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaasia (KPC) ja OXA-48-karbapenemaaseja, sekä AmpC-entsyymejä. Avibaktaami ei estä luokan B entsyymejä eikä se pysty estämään monia luokan D entsyymejä.

Resistenssi

Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmää mahdollisesti koskevat bakteerien resistenssimekanismit perustuvat beetalaktamaasientsyymeihin, jotka ovat refraktorisia avibaktaamilla aikaansaadulle inhibitiolle ja pystyvät hydrolysoimaan atstreonaamia, mutatoituneisiin tai hankinnaisesti penisilliiniä sitoviin proteiineihin, kumman tahansa yhdisteen heikentyneeseen ulkokalvon läpäisevyyteen ja kumman tahansa yhdisteen aktiiviseen effluksiin.

Antibakteerinen vaikutus käytettäessä yhdistelmänä muiden antibakteeristen aineiden kanssa

Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmällä sekä amikasiinilla, siprofloksasiinilla, kolistiinilla, daptomysiinillä, gentamysiinillä, levofloksasiinilla, linetsolidilla, metronidatsolilla, tigesykliinillä, tobramysiinilla ja vankomysiinilla tehdyissä *in vitro* -lääkeyhdistelmätutkimuksissa ei ole osoitettu synergiaa eikä antagonismia.

Herkkyytestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmälle, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

Atstreonaamin tiettyjä patogeeneja vastaan kohdistuvan antimikrobisen aktiivisuuden on osoitettu korreloivan parhaiten sen ajan (prosentteina) kanssa, jolloin vapaan lääkkeen pitoisuus on annosvälin aikana suurempi kuin atstreonaamin/avibaktaamin pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus ($\%fT > \text{atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän MIC}$). Avibaktaamin farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi on aika (prosentteina), jolloin vapaan lääkkeen pitoisuus on annosvälin aikana kynnyspitoisuutta suurempi ($\%fT > C_T$).

Antibakteerinen teho tiettyjä patogeeneja vastaan

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että jos hankinnaisia resistenssimekanismeja ei ole, seuraavat patogeenit ovat herkkiä atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmälle:

Aerobiset gramnegatiiviset organismit

- *Citrobacter freundii* -kompleksi
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae* -kompleksi
- *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 -tutkimukset osoittavat, että seuraavat lajit eivät ole herkkiä atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmälle:

- *Acinetobacter* spp.
- aerobiset grampositiiviset organismit
- anaerobiset organismit.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Emblaveo-valmisteen käytöstä aerobisten gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoidossa potilaille, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yleinen johdanto

Atstreonaamin ja avibaktaamin vakaan tilan huippupitoisuuden plasmassa ($C_{\max,ss}$) ja 24 tunnin aikana käyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{24,ss}$) geometriset keskiarvot (CV%) useita 3 tunnin kestoisia infuusioita 1,5 g atstreonaamia/0,5 g avibaktaamia 6 tunnin välein saaneilla faasin 3 potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($n = 127$), olivat seuraavat: atstreonaamin $C_{\max,ss}$ 54,2 mg/l (40,8) ja avibaktaamin $C_{\max,ss}$ 11,0 mg/l (44,9), atstreonaamin $AUC_{24,ss}$ 833 mg*h/l (45,8) ja avibaktaamin $AUC_{24,ss}$ 161 mg*h/l (47,5). Atstreonaamin ja avibaktaamin farmakokineettiset parametrit, kun atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmää oli annettu kerta-annoksena ja useina annoksina, olivat samankaltaiset kuin annettaessa joko atstreonaamia tai avibaktaamia yksinään.

Jakautuminen

Avibaktaamin ja atstreonaamin sitoutuminen ihmisen proteiineihin on pitoisuudesta riippumatonta ja vähäistä; avibaktaamista sitoutuu noin 8 % ja atstreonaamista noin 38 %. Vakaan tilan jakautumistilavuus oli atstreonaamilla ja avibaktaamilla verrannollinen eli atstreonaamilla noin 20 l ja avibaktaamilla noin 24 l, kun komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita sairastaville potilaille annettiin useita 1,5 g:n/0,5 g:n annoksia atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmää 3 tunnin kestoisina infuusioina 6 tunnin välein.

Atstreonaami läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

Atstreonaamin pääsyä keuhkoputkien epiteeliä peittävään nesteeseen (ELF) ei ole tutkittu kliinisesti; intuboiduilla potilailla on raportoitu 2–8 tunnin aikapisteessä 2 g:n atstreonaamikerta-annoksen laskimoon annon jälkeen, että keuhkoputkien eritteissä olevan pitoisuuden ja seerumissa olevan pitoisuuden keskimääräinen suhde oli 21–60 %.

Avibaktaami pääsee keuhkoputkien epiteeliä peittävään nesteeseen pitoisuuksina, jotka ovat noin 30 % plasmassa olevista pitoisuuksista, ja keuhkoputkien epiteeliä peittävän nesteen ja plasman välinen pitoisuus-aikaprofiili on samankaltainen. Avibaktaami pääsee ihoinfektioiden sijaintikohdassa ihonalaiskudokseen, jolloin pitoisuus kudoksessa on suunnilleen sama kuin vapaan lääkeaineen pitoisuus plasmassa.

Atstreonaami läpäisee vahingoittumattoman aivo-veriesteren vain vähäisessä määrin, joten atstreonaamipitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on pieni, kun inflammaatiota ei ole. Jos aivokalvot ovat tulehtuneet, pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat kuitenkin kohonneet.

Biotransformaatio

Atstreonaami ei metaboloidu laajasti. Pääasiallinen metaboliitti on inaktiivinen ja muodostuu hydrolyysin aiheuttaman beetalaktaamirenkaan avautumisen seurauksena. Erittymistä koskevat tiedot osoittavat, että noin 10 % annoksesta erittyy pääasiallisena metaboliittina. Ihmisen maksapreparaateissa (mikrosomeissa ja maksasoluissa) ei havaittu avibaktaamin metaboloitumista. [^{14}C]-avibaktaamin antamisen jälkeen ihmisen plasmasta ja virtsasta todettu lääkkeeseen liittyvä pääkomponentti oli muuttumaton avibaktaami.

Eliminaatio

Laskimoon annettuina sekä atstreonaamin että avibaktaamin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 2-3 tuntia.

Atstreonaami erittyy virtsaan aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta ja suodattamalla glomerulusten kautta. Virtsassa havaittiin noin 75–80 % laskimoon tai lihakseen annetusta annoksesta. Radioaktiivisuuden komponentit virtsassa olivat muuttumaton atstreonaami (noin 65 % havaittiin 8 tunnin kuluessa), atstreonaamin inaktiivinen beetalaktaamirenkaan hydrolyysituote (noin 7 %) ja tuntemattomat metaboliitit (noin 3 %). Noin 12 % atstreonaamista erittyy ulosteeseen.

Avibaktaami erittyy muuttumattomana virtsaan ja sen munuaispuhdistuma on suunnilleen 158 ml/min, mikä viittaa aktiiviseen tubulaariseen eritykseen glomerulussuodatuksen lisäksi. Muuttumattomana lääkeaineena virtsaan erittynyt prosenttiosuus oli riippumaton annetusta annoksesta ja vastasi vakaassa tilassa 83,8–100 %:a avibaktaamiannoksesta. Alle 0,25 % avibaktaamista erittyy ulosteeseen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sekä atstreonaamin että avibaktaamin farmakokinetiikka on tutkituilla annoksilla (1500–2000 mg atstreonaamia; 375–600 mg avibaktaamia) suunnilleen lineaarinen. Merkittävää atstreonaamin tai avibaktaamin kumuloitumista ei havaittu, kun terveille aikuisille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, annettiin 1500 mg/500 mg atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmää useina infuusiona laskimoon 6 tunnin välein enintään 11 vuorokauden ajan.

Erityspotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla atstreonaamin ja avibaktaamin eliminaatio on vähentynyt. Avibaktaamin AUC-arvo suurenee keskimäärin 2,6-kertaiseksi tutkittavilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (määritelty tässä CrCl 50–79 ml/min), 3,8-kertaiseksi tutkittavilla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (määritelty tässä CrCl 30–49 ml/min), 7-kertaiseksi tutkittavilla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min, ei vaadi dialyysia), ja 19,5-kertaiseksi tutkittavilla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta on normaali (määritelty tässä CrCl > 80 ml/min). Jos potilaan laskennallinen CrCl on ≤ 50 ml/min, annoksen muuttaminen on tarpeen, ks. kohta 4.2.

Maksan vajaatoiminta

Avibaktaamin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu minkään vaikeusasteen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Atstreonaami ja avibaktaami eivät vaikuta metaboloituvan merkittävästi maksassa, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta muuttavan merkittävästi kummankaan vaikuttavan aineen systeemistä puhdistumaa.

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Sekä atstreonaamin että avibaktaamin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on iäkkäillä pidentynyt ja puhdistuma plasmasta vähentynyt, mikä on atstreonaamin ja avibaktaamin munuaispuhdistuman ikään liittyvän vähenemisen mukainen havainto.

Pediatriset potilaat

Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla.

Sukupuoli, etninen tausta ja paino

Sukupuoli tai etninen tausta ei vaikuta merkittävästi atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän farmakokinetiikkaan. Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmää koskeneessa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja altistuksessa verrattaessa aikuispotilaita, joiden painoindeksi (BMI) oli ≥ 30 kg/m², aikuispotilaisiin, joiden painoindeksi oli < 30 kg/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atstreonaami

Atstreonaamin ei-kliinisten turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta tai lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Laskimoon annetulla atstreonaamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Avibaktaami

Avibaktaamin ei-kliinisten turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Avibaktaamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmän toksisuus

28 päivää kestäneissä yhdistelmää koskeneissa toksikologisissa rottatutkimuksissa osoitettiin, ettei avibaktaami muuttanut atstreonaamin turvallisuusprofiilia, kun näitä lääkeaineita annettiin yhdistelmänä.

Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa atstreonaamilla ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen.

Tiineillä kaniineilla, joille annettiin avibaktaamia 300 ja 1 000 mg/kg vuorokaudessa, todettiin annoksen mukaisesti pienentynyt sikiön keskimääräinen paino ja viivästynyt luutumisen, jotka saattavat liittyä maternaaliseen toksisuuteen. Plasmassa altistukset, jotka vastasivat emolle ja sikiölle annettavaa suurinta annosta (100 mg/kg/vuorokausi), joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), viittaavat pieneen tai keskisuureen turvallisuusmarginaaliin.

Rotilla ei havaittu alkion/sikiön kehitykseen tai hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia. Kun rotille annettiin avibaktaamia koko tiineyden ja imetyksen ajan, ei todettu vaikutuksia poikasten eloonjääntiin, kasvuun tai kehitykseen, mutta munuaisaltaan ja virtsanjohdinten laajentumien ilmaantuvuus suureni alle 10 %:lla rotan poikasista, kun emojen altistus oli vähintään noin 2,8-kertainen ihmisen terapeuttisiin altistuksiin nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arginiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine

30 kuukautta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu injektiopullo pitää käyttää 30 minuutin kuluessa infuusiopussin tai väliliuoksen valmisteluun, joista saadaan asianmukainen annos atstreonaamin ja avibaktaamin yhdistelmää annettavaksi infuusiona laskimoon.

Laimentamisen jälkeen

Infuusiopussit

Jos laskimoon annettava liuos valmistetaan natriumkloridi-injektionesteellä (9 mg/ml eli 0,9 %) tai Ringerin laktaattiliuoksella, kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 2-8 °C:ssa, minkä jälkeen enintään 12 tuntia enintään 30 °C:ssa.

Jos laskimoon annettava liuos valmistetaan glukoosi-injektionesteellä (50 mg/ml eli 5 %), kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 2-8 °C:ssa, minkä jälkeen enintään 6 tuntia enintään 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste pitää käyttää heti, ellei sitä ole saatettu käyttökuntoon ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa ylittää mainittuja aikoja ja lämpötiloja.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30 ml:n lasinen injektiopullo (tyyppi I), joka on suljettu kumitulpalla (klooributyylia) ja alumiinisinetillä sekä irti napsautettavalla (flip-off) korkilla.

Lääkevalmiste toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä, minkä jälkeen saatu konsentraatti on laimennettava välittömästi ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen valmistamisessa ja annossa pitää noudattaa tavanomaista aseptista tekniikkaa. Annokset on valmistettava sopivankokoiseen infuusiopussiin.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten varalta.

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Käyttökuntoon saattamisen aloittamisen ja laskimoon annettavaksi tarkoitetun infuusion valmistelun valmistumisen välinen kokonaisaika ei saa ylittää 30 minuuttia.

Emblaveo (atstreonaami/avibaktaami) on yhdistelmävalmiste; yksi injektiopullo sisältää 1,5 g atstreonaamia ja 0,5 g avibaktaamia suhteessa 3:1.

Ohjeet aikuisille tarkoitetun annoksen valmistamiseen INFUUSIOPUSSIIN:

HUOM.: Seuraavat toimenpiteet kuvaavat vaiheita infuusioliuoksen valmistamiseksi lopulliseen pitoisuuteen 1,5–40 mg/ml **atstreonaamia** ja 0,50–13,3 mg/ml **avibaktaamia**. Kaikki laskelmat pitää tehdä ennen näiden vaiheiden aloittamista.

1. Valmista **käyttökuntoon saatettu liuos (131,2 mg/ml atstreonaamia ja 43,7 mg/ml avibaktaamia)**:
 - a) Työnnä neula injektiopullon sulkimen läpi ja injisoi 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.
 - b) Vedä neula pois injektiopullosta. Ravista injektiopulloa varovasti, jotta muodostuu kirkas väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.
2. Valmista **lopullinen infuusioliuos** (lopullisen pitoisuuden on oltava **1,5–40 mg/ml atstreonaamia** ja **0,50–13,3 mg/ml avibaktaamia**):

Infuusiopussi: Jatkolaimenna käyttökuntoon saatettu liuos siirtämällä asianmukaisesti laskettu tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta infuusiopussiin, joka sisältää jotakin seuraavista: natriumkloridi-injektioneste (9 mg/ml eli 0,9 %), glukoosi-injektioneste (50 mg/ml eli 5 %) tai Ringerin laktaattiliuos.

Ks. taulukko 4 jäljempänä.

**Taulukko 4. Aikuisille tarkoitetun Emblaveo-annoksen valmistaminen
INFUUSIOPUSSIIN**

Kokonaisannos (atstreonaami/avibaktaami)	Käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta / saatetuista injektiopulloista vedettävä tilavuus	Infuusiopussiin laimennettu lopullinen tilavuus^{a,b}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50–250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50–250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50–250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50–250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50–250 ml
Kaikki muut annokset	Tarvittavan annoksen perusteella laskettu tilavuus (ml): Annos (mg atstreonaamia) ÷ 131,2 mg/ml atstreonaamia tai Annos (mg avibaktaamia) ÷ 43,7 mg/ml avibaktaamia	Tilavuus (ml) vaihtelee saatavissa olevan infuusiopussin koon ja halutun lopullisen pitoisuuden perusteella (oltava 1,5–40 mg/ml atstreonaamia ja 0,50– 13,3 mg/ml avibaktaamia)

- a Laimenna lopulliseen atstreonaamipitoisuuteen 1,5–40 mg/ml (lopullinen avibaktaamipitoisuus 0,50–13,3 mg/ml), jolloin käytönaikainen säilyvyys on enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, minkä jälkeen enintään 12 tuntia enintään 30 °C:ssa infuusiopussissa, joka sisältää natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml eli 0,9 %) tai Ringerin laktaattiliuosta.
- b Laimenna lopulliseen atstreonaamipitoisuuteen 1,5–40 mg/ml (lopullinen avibaktaamipitoisuus 0,50–13,3 mg/ml), jolloin käytönaikainen säilyvyys on enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, minkä jälkeen enintään 6 tuntia enintään 30 °C:ssa infuusiopussissa, joka sisältää glukoosi-injektionestettä (50 mg/ml eli 5 %).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1808/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. huhtikuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.2.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.