

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 1,5 g astreonaami ja 0,5 g avibaktaamile vastavas koguses naatriumavibaktaami.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 131,2 mg astreonaami ja 43,7 mg avibaktaami (vt lõik 6.6).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Emblaveo sisaldab ligikaudu 44,6 mg naatriumi ühes viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni õrnkollane paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Emblaveo on näidustatud täiskasvanud patsientidele järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- intraabdominaalsed tüsistunud infektsioonid;
- haiglatekkeline kopsupõletik, sh ventilaatorpneumoonia;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid, sh püelonefriit.

Emblaveo on näidustatud ka piiratud ravivõimalustega täiskasvanud patsientidele aeroobsete gramnegatiivsete organismide põhjustatud infektsioonide raviks (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Emblaveod on soovitatav kasutada piiratud ravivõimalustega täiskasvanud patsientidel aeroobsete gramnegatiivsete organismide põhjustatud infektsioonide raviks alles pärast infektsioonhaiguste asjakohase ravikogemusega arstiga konsulteerimist.

Annustamine

Annus täiskasvanutele hinnangulise kreatiniini kliirensiga > 50 ml/min

Tabelis 1 on esitatud soovitatav intravenoosne annus patsientidele kreatiniini kliirensiga (*creatinine clearance*, CrCl) > 50 ml/min. Pärast ühe küllastusannuse manustamist hakatakse järgmisel manustamiskorral manustama säilitusannuseid.

Tabel 1. Soovitav intravenoosne annus infektsiooni tüübi järgi patsientidele, kellel on CrCl^a > 50 ml/min

Infektsiooni tüüp	Astreonaami/avibaktaami annus		Infusiooni kestus	Manustamise intervall	Ravi kestus
	Küllastusannus	Säilitusannus			
Intraabdominaalsed tüsistunud infektsioonid ^b	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 tundi	Iga 6 tunni järel	5...10 päeva
Haiglatekkeline kopsupõletik, sh ventilaatorpneumoonia	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 tundi	Iga 6 tunni järel	7...14 päeva
Kuseteede tüsistunud infektsioonid, sh püelonefriit	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 tundi	Iga 6 tunni järel	5...10 päeva
Aeroobsete gram-negatiivsete organismide põhjustatud infektsioonid piiratud ravivõimalustega patsientidel	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 tundi	Iga 6 tunni järel	Kestus oleneb infektsioonikohast ja võib olla kuni 14 päeva

a Arvutatakse Cockcrofti-Gaulti valemiga.

b Kui on teada või kahtlustatakse, et infektsiooni tekkes osalevad ka anaeroobsed patogeenid, tuleb ravimit kasutada kombinatsioonis metronidasooliga.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vanuse põhjal vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline CrCl > 50...≤ 80 ml/min) ei ole vaja annust kohandada.

Tabelis 2 on esitatud soovitatav intravenoosne annus patsientidele, kellel on hinnanguline CrCl ≤ 50 ml/min. Pärast ühe küllastusannuse manustamist hakatakse järgmisel manustamiskorral manustama säilitusannuseid.

Tabel 2. Soovitavad annused patsientidele, kellel on hinnanguline CrCl ≤ 50 ml/min

Hinnanguline CrCl (ml/min) ^a	Astreonaami/avibaktaami annus ^b		Infusiooni kestus	Manustamise intervall
	Küllastusannus	Säilitusannus		
> 30...≤ 50	2 g / 0,67 g	0,75 g / 0,25 g	3 tundi	Iga 6 tunni järel
> 15...≤ 30	1,35 g / 0,45 g	0,675 g / 0,225 g	3 tundi	Iga 8 tunni järel
≤ 15 ml/min korduvat hemodialüüsi saavatel patsientidel ^{c, d}	1 g / 0,33 g	0,675 g / 0,225 g	3 tundi	Iga 12 tunni järel

a Arvutatakse Cockcrofti-Gaulti valemiga.

b Soovitavad annused põhinevad farmakokineetika modelleerimisel ja simulatsioonil.

c Hemodialüüsiga eemaldatakse organismist nii estreonaam kui ka avibaktaam; Emblaveod tuleb manustada hemodialüüsi tegemise päeval pärast hemodialüüsiseansi.

d Astreonaami/avibaktaami ei tohi kasutada patsientidel, kellel on CrCl ≤ 15 ml/min, välja arvatud juhul, kui on alustatud hemodialüüsi või mõnda teist tüüpi neeruasendusravi.

Neerukahjustusega patsientidel on soovitatav tähelepanelikult jälgida kreatiniini kliirensit (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Hemodialüüsist erinevat neeruasendusravi (nt pidev venovenosne hemofiltratsioon või peritoneaaldialüüs) saavatele patsientidele annuse kohandamise soovitude andmiseks on andmeid ebapiisaval hulgal. Pidevat neeruasendusravi saavad patsiendid vajavad suuremat annust kui hemodialüüsi saavad patsiendid. Pidevat neeruasendusravi saavatel patsientidel tuleb annust kohandada pideva neeruasendusravi kliirensi (ml/min) järgi.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Emblaveo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenosne.

Emblaveod manustatakse intravenoosse infusiooni teel 3 tunni jooksul.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mis tahes muud tüüpi beetalaktaamrühma antibiootikumide (nt penitsilliinid, tsefalosporiinid või karbapeneemid) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha, et patsiendi anamneesis ei ole ülitundlikkusreaktsiooni astreonaami ega ühegi teise beetalaktaamrühma kuuluva ravimpreparaadi suhtes. Emblaveo on vastunäidustatud patsientidel, kellel on anamneesis rasked ülitundlikkusreaktsioonid mis tahes beetalaktaamrühma kuuluva ravimpreparaadi suhtes (vt lõik 4.3). Peale selle tuleb olla ettevaatlik astreonaami/avibaktaami manustamisel patsientidele, kellel on anamneesis mis tahes muud tüüpi ülitundlikkusreaktsioon mõne beetalaktaamrühma kuuluva ravimpreparaadi suhtes. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb Emblaveoga ravi kohe lõpetada ja anda asjakohast esmaabi.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsiente tuleb ravi ajal Emblaveoga tähelepanelikult jälgida. Kuna astreonaam ja avibaktaam erituvad peamiselt neerude kaudu, tuleb olenevalt neerukahjustuse raskusastmest annust vähendada (vt lõik 4.2). Astreonaami kasutamisel on neerukahjustusega patsientidel ja seoses beetalaktaamrühma kuuluvate ravimpreparaatide üleannustamisega teatatud mõnedest neuroloogilistest tagajärgedest (nt entsefalopaatia, segasus, epilepsia, teadvusehäire, liigutushäired) (vt lõik 4.9).

Samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimpreparaatidega (nt aminoglükosiididega) võib kahjustada neerufunktsiooni. Muutuva neerufunktsiooniga patsientidel tuleb jälgida kreatiniini kliirensit ja olenevalt sellest Emblaveo annust kohandada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Emblaveo manustamisega seoses on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Maksakahjustusega patsiente tuleb ravi ajal Emblaveoga tähelepanelikult jälgida.

Kliiniliste andmete piiratus

Teave astreonaami/avibaktaami kasutamise kohta intraabdominaalsete tüsistunud infektsioonide, haiglatekkelise kopsupõletiku, sh ventilaatorpneumoonia, ja kuseteede tüsistunud infektsioonidega, sh põelonefriidiga patsientidel põhineb ainult astreonaami kasutuskogemusel, astreonaami/avibaktaami farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsidel ja piiratud andmetel randomeeritud kliinilisest uuringust 422-l intraabdominaalse tüsistunud infektsiooni või haiglatekkelise kopsupõletiku / ventilaatorpneumooniaga täiskasvanul.

Teave astreonaami/avibaktaami kasutamise kohta aeroobsete gramnegatiivsete organismide põhjustatud infektsioonide ravimisel piiratud ravivõimalustega patsientidel põhineb astreonaami/avibaktaami farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsidel ning piiratud andmetel randomeeritud kliinilisest uuringust 422-l intraabdominaalse tüsistunud infektsiooni või haiglatekkelise kopsupõletiku / ventilaatorpneumooniaga täiskasvanul (kellest Emblaveoga raviti 17-t karbapeneemi suhtes resistentse [meropeneemi suhtes resistentse] tekitajaga patsienti) ja randomeeritud kliinilisest uuringust 15-l metallo- β -laktamaasi tootvate gramnegatiivsete bakterite põhjustatud tõsiste infektsioonidega täiskasvanul (kellest Emblaveoga raviti 12 patsienti) (vt lõik 5.1).

Astreonaami/avibaktaami toimespekter

Astreonaami toime enamiku *Acinetobacter* spp. liikide, grampositiivsete organismide ja anaeroobide vastu on nõrk või puudub (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Kui on teada või kahtlustatakse, et infektsiooni tekkes osalevad ka need patogeenid, tuleb kasutada täiendavaid antibakteriaalseid ravimpreparaate.

Avibaktaam inhibeerib mitmeid astreonaami inaktiveerivad ensüüme, sh Ambleri süsteemi A- ja C-klassi kuuluvad β -laktamaase. Avibaktaam ei inhibeerida B-klassi ensüüme (metallo- β -laktamaasid) ega suuda inhibeerida mitmeid D-klassi ensüüme. Astreonaam on üldjuhul stabiilne B-klassi ensüümide hüdrolyüütilise toime suhtes (vt lõik 5.1).

Clostridioides difficile'ga seotud diarröa

Astreonaami kasutamisega seoses on teatatud *Clostridioides (C.) difficile*'ga seotud diarröast ja pseudomembranoosest koliidist, mis võivad olla kerged kuni eluohtlikud. Seda diagnoosi tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekib diarröa Emblaveo manustamise ajal või pärast seda (vt lõik 4.8). Tuleb kaaluda Emblaveoga ravi lõpetamist ja spetsiifilise ravi alustamist *C. difficile* vastu. Peristaltikat inhibeerivaid ravimpreparaate ei tohi manustada.

Mittetundlikud organismid

Emblaveo kasutamine võib põhjustada mittetundlike organismide ülekasvu, mille tõttu võib olla vaja ravi katkestada või võtta muid asjakohaseid meetmeid.

Protrombiini aja pikenemine / suukaudsete antikoagulantide toime tugevnemine

Astreonaami saavatel patsientidel on teatatud protrombiini aja pikenemisest (vt lõik 4.8). Suukaudsete antikoagulantide samaaegsel ordineerimisel tuleb patsiente asjakohaselt jälgida ning antikoagulatsiooni soovitud tugevuse saavutamiseks võib olla vaja antikoagulandi annust kohandada.

Mõju seroloogilistele uuringutele

Astreonaamiga ravi ajal võib otsene või kaudne Coombsi test (direktne või indirektne antiglobuliinitest) anda positiivse tulemuse (vt lõik 4.8).

Naatrium

Ravim sisaldab ligikaudu 44,6 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Emblaveod võib lahjendada naatriumi sisaldavate lahustega (vt lõik 6.6) ja sellega tuleb arvestada patsiendile kõigest allikatest manustatava summaarse naatriumikoguse hindamisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Astreonaam ja avibaktaam on orgaaniliste anioonide transporterite OAT1 ja OAT3 substraadid *in vitro* ja see võib mõjutada toimeainete aktiivset omastamist verest ja seetõttu mõjutada eritumist neerude kaudu. Probenetsiid (OAT tugev inhibiitor) inhibeerib avibaktaami omastamist *in vitro* 56...70% ja seetõttu võib selle samaaegne manustamine mõjutada avibaktaami eritumist. Kuna astreonaami-avibaktaami ja probenetsiidi kliinilist koostoimeuuringut ei ole tehtud, ei soovitata probenetsiidi samaaegselt manustada.

Astreonaam ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide vahendusel. Kliiniliselt olulises ekspositsioonivahemikus ei inhibeerinud avibaktaam *in vitro* märkimisväärselt tsütokroom P450 ensüüme ega indutseerinud tsütokroom P450. Kliiniliselt olulises ekspositsioonivahemikus ei inhibeeri avibaktaam *in vitro* peamisi neeru- või maksatransportereid, mistõttu peetakse nende mehhanismide vahendusel tekkida võivate ravimi koostoimete riski väikeseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Astreonaami või avibaktaami kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Astreonaamiga tehtud loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Avibaktaamiga tehtud loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ilma tõenditeta teratogeense toime kohta (vt lõik 5.3).

Astreonaami/avibaktaami tohib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui see on selgelt näidustatud ja kui võimalik kasu emale kaalub üles võimaliku riski lapsele.

Imetamine

Astreonaam eritub rinnapiima kontsentratsioonis, mis on väiksem kui 1% samaaegselt ema vereseerumis määratavast. Ei ole teada, kas avibaktaam eritub rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mittealustamine astreonaami/avibaktaamiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Astreonaami/avibaktaami toime kohta inimeste fertiilsuse andmed puuduvad. Astreonaami või avibaktaamiga tehtud loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Võib esineda kõrvaltoimeid (nt pearinglus), mis võivad mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Astreonaami/avibaktaamiga ravitud patsientidel olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed aneemia (6,9%), diarröa (6,2%),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine (6,2%) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine (5,2%).

Kõrvaltoimete tabel

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud astreonaami monoterapia korral ja/või neid on täheldatud Emblaveo II ja III faasi kliinilistes uuringutes (N = 305).

Allpool olevas tabelis loetletud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja järgmiste sageduskategooriate järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata esinemissagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Organsüsteemi klasside kaupa esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus

Organsüsteemi klass	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$	Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			vulvovaginaalne kandidiaas vaginaalne infektsioon	superinfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia trombotsütoos trombotsütopeenia	eosinofiilide arvu suurenemine leukotsütoos	pantsütopeenia neutropeenia protrombiini aja pikenemine aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine Coombsi testi tulemus positiivne otsese Coombsi testi tulemus positiivne kaudse Coombsi testi tulemus positiivne	
Immuunsüsteemi häired		anafülaktiline reaktsioon ülitundlikkus ravimi suhtes		
Psühhiaatrilised häired	segasusseisund	unetus		
Närvisüsteemi häired	pearinglus	entsefalopaatia peavalu suu hüpesteesia düsgeusia	krambid paresteesia	

Tabel 3. Organsüsteemi klasside kaupa esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Silma kahjustused			diploopia	
Kõrva ja labürindi kahjustused			peapööritus tinnitus	
Südame häired		ekstrasüstolid		
Vaskulaarsed häired		hemorraagia hüpotensioon nahapunetus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		bronhospasm	düspnoe vilistav hingamine aevastamine ninakinnisus	
Seedetrakti häired	diarröa iiveldus oksendamine kõhuvalu	<i>Clostridium difficile</i> põhjustatud koliit seedetrakti verejooks suuhaavandid	pseudomembranoosne koliit halb hingeõhk	
Maksa ja sapiteede häired	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine transaminaaside aktiivsuse suurenemine	gamma-glutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	hepatiit ikterus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	angioödeem epidermise toksiline nekrolüüs eksfoliativne dermatiit		

Tabel 3. Organsüsteemi klasside kaupa esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
		multiformne erüteem purpur urtikaaria petehhiad sügelus hüperhidroos		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			müalgia	
Neerude ja kuseteede häired		vere kreatiniini-sisalduse suurenemine		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			rindade hellus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	flebiit tromboflebiit ekstravasatsioon infusioonikohal valu süstekohal palavik	ebamugavustunne rindkeres asteenia	halb enesetunne	

Kounise sündroom

Teiste beetalaktaamantibiootikumide kasutamisel on teatatud allergilise reaktsiooniga seostatud ägedast koronaarsündroomist (Kounise sündroom).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise tagajärjel võivad tekkida entsefalopaatia, segasus, epilepsia, teadvusehäire ja liigutushäired, eriti neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Vajaduse korral on astreonaami ja avibaktaami võimalik osaliselt eemaldada hemodialüüsiga.

Hemodialüüsi 4-tunnise seansi ajal eemaldatakse organismist 38% astreonaami annusest ja 55% avibaktaami annusest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; teised beetalaktaamantibiootikumid, monobaktaamid, ATC-kood: J01DF51

Toimemehhanism

Astreonaam inhibeerib bakteri peptidoglükaanist rakuseina sünteesimist, seondudes penitsilliini siduvate valkudega (*penicillin binding protein*, PBP), mis põhjustab bakteriraku lüüsi ja surma. Astreonaam on üldjuhul stabiilne B-klassi ensüümide (metallo- β -laktamaaside) hüdrolyütilise toime suhtes.

Avibaktaam on β -laktamade klassi mittekuuluv β -laktamaasi inhibiitor, mis moodustab ensüümiga hüdrolyüsi suhtes resistentse kovalentse adukti. Avibaktaam pärsib nii Ambleri süsteemi A- ja C-klassi kuuluvaid β -laktamaase kui ka osad D-klassi kuuluvaid ensüüme, sh laiendatud toimespektriga β -laktamaase (*extended-spectrum β -lactamases*; ESBL), *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaase ja OXA-48 karbapenemaase ning AmpC ensüüme. Avibaktaam ei inhibeeri B-klassi ensüüme ega suuda inhibeerida mitmeid D-klassi ensüüme.

Resistentsus

Astreonaami/avibaktaami mõjutada võivad bakteriaalsed resistentsusmehhanismid hõlmavad avibaktaami inhibeeriva toime suhtes refraktaarseid ja astreonaami hüdrolyüsivaid β -laktamaase, mutantseid või omandatud PBP-sid, välismembraani permeaabluse vähenemist kummagi ühendi suhtes ning kummagi ühendi aktiivset väljutamist.

Antibakteriaalne toime kombinatsioonis teiste antibakteriaalsete ravimitega

Astreonaami/avibaktaami ning amikatsiini, tsiprofloksatsiini, kolistiini, daptomütsiini, gentamütsiini, levofloksatsiini, linesoliidi, metronidasooli, tigetsükliini, tobramütsiini ja vankomütsiini koostoime uuringud *in vitro* ei näidanud sünergilist ega antagonistlikku toimet.

Tundlikkustestide piirväärtused

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee EUCAST on astreonaami/avibaktaami jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIK (minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni) tõlgendamise kriteeriumid ja need on loetletud siin: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et astreonaami antibakteriaalne toime spetsiifiliste patogeenide vastu korreleerub kõige paremini protsentuaalse ajaga, mil vaba ravimi kontsentratsioon ületab manustamisintervalli kestel astreonaami/avibaktaami minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ($\%fT >$ astreonaami/avibaktaami MIK). Avibaktaami puhul on farmakokineetilise/farmakodünaamilise (FK/FD) indeks protsentuaalne aeg, mil vaba ravimi kontsentratsioon ületab manustamisintervalli kestel lävikontsentratsiooni ($\%fT > C_T$).

Antibakteriaalne toime spetsiifiliste patogeenide suhtes

In vitro uuringute tulemused viitavad sellele, et omandatud resistentsusmehhanismide puudumisel on

järgmised patogeenid astreonaami/avibaktaami suhtes tundlikud.

Aeroobsed gramnegatiivsed organismid

- *Citrobacter freundii* kompleks
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae* kompleks
- *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 uuringud näitavad, et järgmised liigid ei ole astreonaami/avibaktaami suhtes tundlikud.

- *Acinetobacter* spp.
- aeroobsed grampositiivsed organismid
- anaeroobsed organismid

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Emblaveoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud infektsioonide ravis piiratud ravivõimalustega patsientidel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldine sissejuhatus

III faasi uuringus oli normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (n = 127) 1,5 g astreonaami / 0,5 g avibaktaami mitme 3-tunnise infusiooni 6-tunnise vahega manustamise järel astreonaami/avibaktaami maksimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (variatsioonikordaja, %) plasmas tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ja kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 24 tunni jooksul (*area under curve*, AUC_{24,ss}) vastavalt 54,2 mg/l (40,8) ja 11,0 mg/l (44,9) ning 833 mg*h/l (45,8) ja 161 mg*h/l (47,5). Pärast astreonaami/avibaktaami kombinatsiooni ühe ja mitme annuse manustamist olid astreonaami ja avibaktaami farmakokineetika parameetrid sarnased astreonaami või avibaktaami monoterapia korral mõõdetutega.

Jaotumine

Avibaktaami ja astreonaami seondumine inimese verevalkudega ei sõltu kontsentratsioonist ega ole ulatuslik, vastavalt ligikaudu 8% ja 38%. Pärast intraabdominaalsete tüsistunud infektsioonidega patsientidele 1,5 g astreonaami / 0,5 g avibaktaami mitme annuse infundeerimist 3 tunni jooksul iga 6 tunni järel olid astreonaami ja avibaktaami jaotusruumalad tasakaalukontsentratsiooni tingimustes võrreldavad, vastavalt ligikaudu 20 liitrit ja 24 liitrit.

Astreonaam läbib platsentabarjääri ja eritub rinnapiima.

Astreonaami tungimist kopsude epiteeli piirdevedelikku ei ole kliiniliselt uuritud; intubeeritud patsientidel on 2...8 tundi pärast astreonaami 2 g üksikannuse intravenooset manustamist teatatud bronhiaalsekreedis mõõdetud kontsentratsiooni ja seerumis mõõdetud kontsentratsiooni keskmisest suhtest 21...60%.

Avibaktaam tungib inimese bronhide epiteeli piirdevedelikku kontsentratsioonis, mis on ligikaudu 30% kontsentratsioonist plasmas; kontsentratsiooni-aja profiilid on epiteeli piirdevedeliku ja plasma puhul sarnased. Avibaktaam tungib nahainfektsiooni kohas subkutaansesse koesse; kontsentratsioon koes on ligikaudu võrdne vaba ravimi kontsentratsiooniga plasmas.

Astreonaami tungimine läbi kahjustamata hematoentsefaalbarjääri on piiratud ja seetõttu on põletiku puudumise korral astreonaami sisaldus liikvoris väike, kuid ajukelmepõletiku korral on astreonaami kontsentratsioon liikvoris suurenenud.

Biotransformatsioon

Astreonaam ei metaboliseeru ulatuslikult. Peamine metaboliit on inaktiivne ja moodustub beetalaktaamringi avanemisel hüdroolüüsi tulemusena. Andmed eritumise kohta näitavad, et ligikaudu 10% annusest eritub selle metaboliidina. Inimese maksapreparaatides (mikrosoomides ja hepatotsüütides) avibaktaami metabolismi ei täheldatud. Pärast [¹⁴C]-avibaktaami manustamist oli muutumatul kujul avibaktaam peamine ravimiga seotud komponent inimese plasmas ja uriinis.

Eritumine

Nii astreonaami kui ka avibaktaami lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 2...3 tundi.

Astreonaam eritub uriiniga aktiivse tubulaarse sekretsiooni ja glomerulaarfiltratsiooni teel. Ligikaudu 75...80% intravenoossest või intramuskulaarsest annusest eritus uriiniga. Radioaktiivsus uriinis koosnes muutumatul kujul astreonaamist (ligikaudu 65% eritus 8 tunni jooksul), inaktiivsest metaboliidist, mis moodustus astreonaami β -laktaamringi hüdroolüüsi tulemusel (ligikaudu 7%), ja tundmatutest metaboliitidest (ligikaudu 3%). Ligikaudu 12% astreonaamist eritub roojaga.

Avibaktaam eritub uriini muutumatul kujul renalse kliirensiga ligikaudu 158 ml/min, mis viitab sellele, et lisaks glomerulaarfiltratsioonile osaleb eritumises ka aktiivne tubulaarne sekretsioon. Muutumatu kujul uriiniga eritunud ravimi osakaal ei sõltunud manustatud annusest ja moodustas tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 83,8...100% avibaktaami annusest. Roojaga eritub alla 0,25% avibaktaamist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii astreonaami kui ka avibaktaami farmakokineetika on ligikaudu lineaarne kogu uuritud annusevahemikus (1500...2000 mg astreonaami, 375...600 mg avibaktaami). Pärast tervetele, normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutele 1500 mg / 500 mg astreonaami/avibaktaami mitme intravenoosse infusiooni manustamist iga 6 tunni järel kuni 11 päeva jooksul ei täheldatud astreonaami ega avibaktaami olulist kuhjumist.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel astreonaami ja avibaktaami eritumine aeglustub. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (siin määratletud kui CrCl > 80 ml/min) uuritavatega suureneb avibaktaami AUC kerge (siin määratletud kui CrCl 50...79 ml/min), mõõduka (siin määratletud kui CrCl 30...49 ml/min), raske neerukahjustuse (CrCl < 30 ml/min, kes ei vaja dialüüsi) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega uuritavatel vastavalt keskmiselt 2,6; 3,8; 7 ja 19,5 korda. Patsientidel, kellel on hinnanguiline CrCl \leq 50 ml/min, on vaja annust kohandada, vt lõik 4.2.

Maksakahjustus

Avibaktaami farmakokineetikat ei ole uuritud ühegi raskusastmega maksakahjustusega patsientidel. Näib, et ei astreonaami ega avibaktaami ei metaboliseeru maksas olulisel määral; maksakahjustus eeldatavasti ei mõjuta oluliselt kummagi toimeaine süsteemset kliirensit.

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel pikeneb nii astreonaami kui ka avibaktaami eritumise keskmine poolväärtusaeg ning aeglustub kliirens plasmast, mis on kooskõlas astreonaami ja avibaktaami renaalse kliirensi vanusega seotud aeglustumisega.

Lapsed

Astreonaami/avibaktaami farmakokineetikat ei ole lastel hinnatud.

Sugu, rass ja kehakaal

Sugu ega rass ei mõjuta oluliselt astreonaami/avibaktaami farmakokineetikat.

Astreonaami/avibaktaamiga ravitud populatsiooni farmakokineetika analüüsimisel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ≥ 30 kg/m² kehamassiindeksiga (KMI) täiskasvanud patsientide ekspositsioonides võrreldes < 30 kg/m² KMI-ga täiskasvanud patsientide ekspositsioonidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Astreonaam

Astreonaamiga tehtud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Intravenoosselt manustatava astreonaamiga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud.

Avibaktaam

Avibaktaamiga tehtud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Avibaktaamiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid tehtud.

Astreonaami ja avibaktaami kombinatsiooni toksilisus

Rottidel tehtud 28-päevane kombinatsiooni toksilisuse uuring näitas, et kombinatsioonis manustamisel ei muutnud avibaktaam astreonaami ohutusprofiili.

Reproduktsioonitoksilisus

Astreonaamiga tehtud loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele, tiinusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule.

Tiinetel küülikutel, kellele manustati avibaktaami annustes 300 ja 1000 mg/kg ööpäevas, esines loodetel annusest sõltuvat väiksemat keskmist kehakaalu ja hilinevad luustumist, mis võisid olla seotud toksilise toimega emasloomale. Nii emasloomal kui ka lootel täheldatava kahjuliku toimet annusega (100 mg/kg ööpäevas) saavutatud kontsentratsioonid plasmas näitavad mõõdukat kuni madalat ohutuspiiri.

Rottidel ei täheldatud kahjulikku toimet embrüofetaalsele arengule ega fertiilsusele. Pärast rottidele tiinuse ja imetamise ajal avibaktaami manustamist ei täheldatud toimet järglaste elulemusele, kasvule ega arengule, kuid alla 10%-l rotipoegadest suurenes neeruvaagna ja kusejuhade laienemise esinemissagedus siis, kui emasloomadel oli ekspositsioon vähemalt ligikaudu 2,8 korda suurem kui terapeutiline ekspositsioon inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiin

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kuiv pulber

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Vajaliku astreonaami/avibaktaami annuse manustamiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist 30 minuti jooksul ära kasutada edasise intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks.

Pärast lahjendamist

Infusioonikotid

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus naatriumkloriidi (0,9%) süstelahuses või Ringerlaktaadilahuses on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel kuni 12 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus glükoosi (5%) süstelahuses on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel kuni 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohte tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamissaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml (I tüüpi) klaasviaal kummist (klorobutüül) punnkorgi, alumiiniumümbrise ja eemaldatava kattega.

Ravim on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pulber tuleb steriilse süsteveega manustamiskõlblikuks muuta ning saadud kontsentraat tuleb seejärel vahetult enne kasutamist lahjendada. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu kuni kollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb rakendada aseptika nõudeid. Annused tuleb ette valmistada nõuetekohase suurusega infusioonikotis.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste esinemise suhtes.

Üks viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmise alustamisest kuni intravenoosse infusiooni ettevalmistamise lõpetamiseni ei tohi kuluda üle 30 minuti.

Emblaveo (astreonaam/avibaktaam) on kombinatsioonravim; üks viaal sisaldab 1,5 g astreonaami ja 0,5 g avibaktaami fikseeritud suhtes 3 : 1.

Juhised täiskasvanutele mõeldud annuse ettevalmistamiseks INFUSIOONIKOTIS

MÄRKUS. Järgmises protseduuris kirjeldatakse etappe 1,5...40 mg/ml **astreonaami** ja 0,50...13,3 mg/ml **avibaktaami** lõppkontsentratsiooniga infusioonilahuse valmistamiseks. Kõik arvutused tuleb teha enne nende etappidega alustamist.

- Valmistage **manustamiskõlblikuks muudetud lahus (131,2 mg/ml astreonaami ja 43,7 mg/ml avibaktaami)**.
 - Suruge nõel läbi viaali korgi ja süstige viaali 10 ml steriilset süstevett.
 - Selge, värvitu kuni kollase nähtavate osakesteta lahuse saamiseks tõmmake nõel välja ja loksutage viaali ettevaatlikult.
- Valmistage **lõplik infusioonilahus** (lõppkontsentratsioon peab olema **1,5...40 mg/ml astreonaami** ja **0,50...13,3 mg/ml avibaktaami**).
 Infusioonikott: manustamiskõlblikuks muudetud lahuse edasiseks lahjendamiseks kandke manustamiskõlblikuks muudetud lahuse nõuetekohaselt välja arvatud kogus infusioonikotti, mis sisaldab ühte järgmistest: naatriumkloriidi (0,9%) süstelahus, glükoosi (5%) süstelahus või Ringerlaktadilahus.

Vt allolev tabel 4.

Tabel 4. Juhised Emblaveo täiskasvanutele mõeldud annuse valmistamiseks INFUSIOONIKOTIS

Koguannus (astreonaam/avibaktaam)	Viaali(de)st väljatõmmatav manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus	Lõppkogus pärast lahjendamist infusioonikotis ^{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
Kõik teised annused	Kogus (ml) arvutatakse vajamineva annuse alusel. Annus (mg astreonaami) ÷ 131,2 mg/ml astreonaami või annus (mg avibaktaami) ÷ 43,7 mg/ml avibaktaami	Kogus (ml) erineb olenevalt saadaolevate infusioonikottide suuruselt ja eelistatavast lõppkontsentratsioonist (peab olema 1,5...40 mg/ml astreonaami ja 0,50...13,3 mg/ml avibaktaami)

- a Naatriumkloriidi (0,9%) süstelahust või Ringerlaktaadilahust sisaldavate infusioonikottide puhul lahjendage astreonaam lõppkontsentratsioonini 1,5...40 mg/ml (avibaktaami lõppkontsentratsioon 0,50...13,3 mg/ml), et kasutusaegne stabiilsus oleks kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C.
- b Glükoosi (5%) süstelahust sisaldavate infusioonikottide puhul lahjendage astreonaam lõppkontsentratsioonini 1,5...40 mg/ml (avibaktaami lõppkontsentratsioon 0,50...13,3 mg/ml), et kasutusaegne stabiilsus oleks kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel kuni 6 tundi temperatuuril kuni 30 °C.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1808/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentradi pulber
aztreonamum/avibactamum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1,5 g astreonaami ja 0,5 g avibaktaamile vastavas koguses naatriumavibaktaami.

3. ABIAINED

Ravim sisaldab arginiini ja naatriumi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Ühekordselt kasutatav viaal.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehel.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1808/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g kontsentraadi pulber
aztreonamum/avibactamum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentraadi pulber astreonaam/avibaktaam (*aztreonam/avibactam*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Emblaveo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Emblaveo kasutamist
3. Kuidas Emblaveod kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Emblaveod säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Emblaveo ja milleks seda kasutatakse

Mis on Emblaveo

Emblaveo on antibiootikum, mis sisaldab kahte toimeainet – astreonaami ja avibaktaami.

- Astreonaam kuulub ravimirühma, mida nimetatakse monobaktaamideks. See võib surmata teatud tüüpi baktereid (mida nimetatakse gramnegatiivseteks bakteriteks).
- Avibaktaam on beetalaktamaasi inhibiitor, mis aitab astreonaamil surmata teatud baktereid, mida see iseseisvalt ei suudaks.

Milleks Emblaveod kasutatakse

Emblaveod kasutatakse täiskasvanutel järgmiste seisundite raviks:

- kõhuelundite (mao ja soolestiku) tüsistunud bakteriaalsed nakkused (infektsioonid), mille korral infektsioon on levinud kõhuõõnde (kõhuinfektsioonid);
- haiglatekkeline pneumoonia (kopsude bakteriaalne nakkus (infektsioon), mis on tekkinud haiglas), sealhulgas ventilaatorpneumoonia (kopsupõletik, mis tekib patsientidel, kellel kasutatakse hingamise abistamiseks hingamisaparaati (ventilaatorit));
- kuseteede tüsistunud (raskesti ravitavad, sest haigus on levinud organismi teistesse osadesse või patsiendil esinevad kaasuvad haigused) nakkused (infektsioonid), sealhulgas püelonefriit (neeruvaagnapõletik);
- nakkused (infektsioonid), mida põhjustavaid gramnegatiivseid baktereid ei suuda teised antibiootikumid võib-olla surmata.

2. Mida on vaja teada enne Emblaveo kasutamist

Emblaveod ei tohi kasutada

- Kui olete astreonaami, avibaktaami või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on kunagi olnud raske allergiline reaktsioon (näo, käte, jalgade, huulte, keele või kurgu/kõri turse või neelamis- või hingamisraskused või raske nahareaktsioon) penitsilliinide, tsefalosporiinide või karbapeneemide rühma kuuluva mõne teise antibiootikumi suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Emblaveo kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi esinenud allergilisi reaktsioone (isegi ainult nahalöövet) teistele antibiootikumidele. Allergiliste reaktsioonide nähud hõlmavad muu hulgas sügelust, nahalöövet

või hingamisraskust;

- kui teil on neeruprobleemid või te võtate neerutalitlust mõjutavaid ravimeid, nagu aminoglükosiidide hulka kuuluvad antibiootikumid (streptomütsiin, neomütsiin, gentamütsiin). Kui teie neerutalitlus on kahjustunud, võib arst anda teile väiksema annuse Emblaveod ja võib soovida teha teile neerude talitluse kontrollimiseks regulaarselt vereanalüüse. Juhul kui annust ei vähendata, võib teil Emblaveo sisalduse suurenemise tõttu veres lisaks olla suurem risk närvisüsteemi mõjutavate tõsiste kõrvaltoimete, nagu entsefalopaatia (aju häire, mida võib põhjustada haigus, vigastus, ravimid või kemikaalid), tekkeks. Entsefalopaatia sümptomid on muu hulgas segasus, krampid ja vaimse seisundi muutused (vt lõik 3 „Kui te kasutate Emblaveod rohkem, kui ette nähtud“);
- kui teil on mis tahes maksaprobleeme. Arst võib soovida teha teile maksa kontrollimiseks regulaarselt vereanalüüse, sest Emblaveo manustamisega seoses on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist;
- kui te võtate ravimeid, mida nimetatakse antikoagulantideks (ravimid, mis ennetavad verehüübimist). Emblaveo võib mõjutada verehüübimist. Arst jälgib teie hüübimisnäitajaid, et kontrollida, kas antikoagulandi annust on vaja Emblaveoga ravi ajal muuta.

Pärast Emblaveoga ravi alustamist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb järgmist:

- raske, pikka aega kestev või verine kõhulahtisus. See võib olla jämesoolepõletiku näht. Vajalik võib olla ravi katkestamine Emblaveoga ja kõhulahtisuse vastase spetsiifilise ravi alustamine (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- muud nakkused (infektsioonid). On väike võimalus, et võite Emblaveoga ravi ajal või pärast seda saada mõne muu bakteri põhjustatud teise nakkuse (infektsiooni).

Laboratoorsed analüüsid

Enne mis tahes analüüside tegemist teatage oma arstile, et võtate Emblaveod, sest teil võib esineda kõrvalekaldeid otsese (direktse) või kaudse (indirektse) Coombsi testi tulemustes. Selle testiga kontrollitakse vere punaliblesid ründavate antikehade olemasolu.

Lapsed ja noorukid

Emblaveod ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest ei ole teada, kas ravimit on selles vanuserühmas ohutu kasutada.

Muud ravimid ja Emblaveo

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Enne Emblaveo kasutamist teatage oma arstile, kui võtate ükskõik millist järgmist ravimit:

- podagraaravim probenetsiid

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

See ravim võib kahjustada teie loodet. Seda tohib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui arst peab seda vajalikuks ja ainult juhul, kui võimalik kasu emale kaalub üles võimaliku riski lapsele.

See ravim võib erituda rinnapiima. Imetamise korral tuleb rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mittealustamine selle ravimiga otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Emblaveo võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt pearinglust. See võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid, kui teil tekib kõrvaltoime nagu pearinglus (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Emblaveo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab ligikaudu 44,6 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis, mis on võrdne 2,2%-ga naatriumi maksimaalsest ööpäevasest soovitatavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Emblaveod kasutada

Emblaveod manustab teile arst või meditsiiniõde.

Kui palju kasutada

Emblaveod manustatakse tilgutiga otse veeni (intravenoosne infusioon). Tavaline annus on üks viaal (mis sisaldab 1,5 g astreonaami ja 0,5 g avibaktaami) iga 6 tunni järel. Esimene annus on suurem – 2 g astreonaami ja 0,67 g avibaktaami. Infusioon kestab 3 tundi. Tavaliselt kestab ravikuur 5...14 päeva, olenevalt teie nakkuse (infektsiooni) tüübist ja sellest, kuidas te haigus ravile allub.

Neeruprobleemidega inimesed

Kui teil on probleeme neerudega, võib arst teie annust vähendada ning manustamiste vahelist aega pikendada, sest Emblaveo eritub organismist neerude kaudu. Kui teie neerutalitlus on halvenenud, võib Emblaveo sisaldus veres olla suurenenud.

Kui te manustate Emblaveod rohkem, kui ette nähtud

Kuna Emblaveod manustab teile arst või meditsiiniõde, siis ei ole ravimi liiga suure annuse manustamine tõenäoline. Kuid kui teil tekivad kõrvaltoimed või kahtlustate, et teile manustati liiga palju Emblaveod, teatage sellest kohe arstile või meditsiiniõele. Teatage kohe arstile, kui teil esineb segasust, vaimse seisundi muutust, liigutushäireid või krampe.

Kui Emblaveo annus ununes manustamata

Teatage kohe arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et annus jäi manustamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Teatage kohe arstile, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, sest võite vajada erakorralist arstiabi.

- Näo, huulte, silmade, keele ja/või kõri turse; nõgestõbi koos neelamis- ja hingamisraskustega. Need võivad olla potentsiaalselt eluohtliku allergilise reaktsiooni või angioödeemi nähud.
- Sage, püsiv või verine kõhulahtisus (mis võib olla seotud kõhuvalu või palavikuga). See võib tekkida antibiootikumidega ravi ajal või pärast seda ning võib olla tõsise soolepõletiku näht. Selle esinemise korral ärge võtke sooletegevust peatavaid või aeglustavaid ravimeid.
- Äkki tekkiv(ad) raske lööve või villid või naha koorumine, millega võib kaasneda kõrge palavik või liigesevalu (need võivad olla tõsisema haigusseisundi, nt epidermise toksilise nekrolüüsi, eksfoliatiivse dermatiidi, multiformse erüteemi nähud).

Need tõsised kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st).

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Vere punaliblede (erütrotsüütide) arvu vähenemine (vereanalüüsi tulemuste põhjal)

- Teatud vereliblede (vereliistakute ehk trombotsüütide) arvu muutus (vereanalüüsi tulemuste põhjal)
- Segasus
- Pearinglus
- Kõhulahtisus
- Halb enesetunne (iiveldus) või oksendamine
- Kõhuvalu
- Teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vereanalüüsi tulemuste põhjal)
- Lööve
- Veenipõletik
- Veenipõletik koos trombiga
- Valu või turse süstekohas
- Palavik

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Teatud vere valgeliblede (eosinofiilide ja leukotsüütide) arvu suurenemine (vereanalüüsi tulemuste põhjal)
- Raskused uinumise ja magamisega
- Entsefalopaatia (aju kahjustav seisund, mis põhjustab vaimse seisundi muutust ja segasust)
- Peavalu
- Puute-, valu- ja temperatuuritundlikkuse vähenemine suus
- Maitsehäired
- Südame vahe- või lisalöökid (ekstrasüstolite) esinemine
- Verejooks
- Vererõhu langus
- Näo punetus
- Hingamisteede lihaste liigne kokkutõmme, mis põhjustab hingamisraskusi
- Maoverejooks
- Suuhaavandid
- Teatud ainete (gammaglutamüüli transferaas, vere aluseline fosfataas, kreatiniin) sisalduse või aktiivsuse suurenemine veres
- Sügelus
- Verevalumitele sarnanevad lillakad laigud, punased väikesed täpid
- Liighigistamine
- Valu rindkeres
- Nõrkus

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tupe seeninfektsioonid
- Kõigi vereliblede vähesus (pantsütopeenia)
- Nakkustega (infektsioonidega) võitlemises osalevate teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu oluline vähenemine (vereanalüüsi tulemuste põhjal)
- Haava veritsusaja pikenemine
- Iseeneslikud verevalumid
- Kõrvalekalded otsese või kaudse Coombsi testi tulemustes. Selle testiga kontrollitakse vere punaliblesid ründavate antikehade olemasolu
- Krambihood
- Ebamugavustunne, nt tuimus, torkimistunne, surin
- Kahelinägemine
- Pöörlemistunne
- Helin või kumin kõrvus
- Hingamisraskused
- Ebanormaalsed helid hingamisel (vilistav hingamine)
- Aevastamine

- Ninakinnisus
- Halb hingeõhk
- Maksapõletik
- Naha ja silmavalgete muutumine kollaseks
- Lihasevalu
- Rindade hellus
- Üldine halb enesetunne

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Superinfektsioon (uus infektsioon, mis tekib pärast praeguse nakkuse (infektsiooni) ravi lõppu)

Äkki tekkiv valu rindkeres, mis võib olla sama tüüpi ravimite manustamisel täheldatud potentsiaalselt tõsise allergilise reaktsiooni Kounise sündroomi näht. Sellisel juhul pidage kohe nõu arsti või meditsiiniõega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Emblaveod säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Emblaveo sisaldab

- Toimeained on astreonaam ja avibaktaam. Üks viaal sisaldab 1,5 g astreonaami ja 0,5 g avibaktaamile vastavas koguses naatriumavibaktaami (vt lõik 2 „Emblaveo sisaldab naatriumi“).
- Teine koostisosa on arginiin.

Kuidas Emblaveo välja näeb ja pakendi sisu

Emblaveo on valge kuni õrnkollane infusioonilahuse kontsentradi pulber klaasviaalis, mis on suletud kummist punnkorgi ja eemaldatava kattega alumiiniumümbrisega. Ravim on saadaval 10 viaali sisaldavates karpides.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10

Zaventem
1930
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 Α.Ε.
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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Oluline! Enne ravimi määramist lugege läbi ravimi omaduste kokkuvõte.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega, v.a allpool nimetatud naatriumkloriidi (0,9%) süstelahus, glükoosi (5%) süstelahus või Ringerlaktaadilahus.

Pulber tuleb steriilse süsteveega manustamiskõlblikuks muuta ning saadud kontsentraat tuleb seejärel vahetult enne kasutamist lahjendada. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu kuni kollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Emblaveo (astreonaam/avibaktaam) on kombinatsioonravim; üks vial sisaldab 1,5 g astreonaami ja 0,5 g avibaktaami fikseeritud suhtes 3 : 1.

Lahuse ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb rakendada aseptika nõudeid. Annused tuleb valmistada nõuetekohase suurusega infusioonikotti.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste esinemise suhtes.

Üks vial on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmise alustamisest kuni intravenoosse infusiooni ettevalmistamise lõpetamiseni ei tohi kuluda üle 30 minuti.

Juhised täiskasvanutele mõeldud annuse ettevalmistamiseks INFUSIOONIKOTIS

MÄRKUS. Järgmises protseduuris kirjeldatakse etappe 1,5...40 mg/ml **astreonaami** ja 0,50...13,3 mg/ml **avibaktaami** lõppkontsentratsiooniga infusioonilahuse valmistamiseks. Kõik arvutused tuleb teha enne nende etappidega alustamist.

1. Valmistage **manustamiskõlblikuks muudetud lahus (131,2 mg/ml astreonaami ja 43,7 mg/ml avibaktaami)**.
 - a) Suruge nõel läbi viaali korki ja süstige viaali 10 ml steriilset süstevett.
 - b) Selge, värvitu kuni kollase nähtavate osakesteta lahuse saamiseks tõmmake nõel välja ja loksutage viaali ettevaatlikult.
2. Valmistage **lõplik infusioonilahus** (lõppkontsentratsioon peab olema **1,5...40 mg/ml** astreonaami ja **0,50...13,3 mg/ml** avibaktaami).
 Infusioonikott: manustamiskõlblikuks muudetud lahuse edasiseks lahjendamiseks kandke manustamiskõlblikuks muudetud lahuse nõuetekohaselt välja arvatud kogus infusioonikotti, mis sisaldab ühte järgmistest: naatriumkloriidi (0,9%) süstelahus, glükoosi (5%) süstelahus või Ringerlaktaadilahus.

Vt allolev tabel 1.

Tabel 1. Juhised Emblaveo täiskasvanutele mõeldud annuse valmistamiseks INFUSIOONIKOTIS

Kogu annus (astreonaam/avibaktaam)	Viaali(de)st väljatõmmatav manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus	Lõppkogus pärast lahjendamist infusioonikotis ^{1,2}
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
Kõik teised annused	<p>Kogus (ml) arvutatakse vajamineva annuse alusel.</p> <p>Annus (mg astreonaami) ÷ 131,2 mg/ml astreonaami</p> <p>või</p> <p>annus (mg avibaktaami) ÷ 43,7 mg/ml avibaktaami</p>	<p>Kogus (ml) erineb olenevalt saadaolevate infusioonikottide suuruselt ja eelistatavast lõppkontsentratsioonist (peab olema 1,5...40 mg/ml astreonaami ja 0,50...13,3 mg/ml avibaktaami)</p>

- 1 Naatriumkloriidi (0,9%) süstelahust või Ringerlaktaadilahust sisaldavate infusioonikottide puhul lahjendage astreonaam lõppkontsentratsioonini 1,5...40 mg/ml (avibaktaami lõppkontsentratsioon 0,50...13,3 mg/ml), et kasutusaegne stabiilsus oleks kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C.
- 2 Glükoosi (5%) süstelahust sisaldavate infusioonikottide puhul lahjendage astreonaam lõppkontsentratsioonini 1,5...40 mg/ml (avibaktaami lõppkontsentratsioon 0,50...13,3 mg/ml), et kasutusaegne stabiilsus oleks kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel kuni 6 tundi temperatuuril kuni 30 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastumise ohte tuleb ravimpreparaat kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.