

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piperacillin/Tazobactam Teva 4000 mg/500 mg, infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab piperatsilliini (naatriumisoolana) koguses, mis vastab 4 grammile ja tasobaktaami (naatriumisoolana) koguses, mis on vastab 0,5 grammile.

Üks vial sisaldab 216 mg naatriumi, mis vastab 9,4 millimoolile.

INN. *Piperacillinum, Tazobactamum*

See ravimpreparaat ei sisalda abiaineid.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kuni valkjast pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Piperatsilliini ja tasobaktaami kombinatsioon on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja üle 2-aastastel lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

Täiskasvanud ja noorukid

- Raske pneumoonia, sh haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia
- Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit)
- Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid
- Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid (sh diabeetilised jalainfektsioonid).

Patsientide raviks, kellel esineb või arvatakse, et esineb baktereemia seoses ükskõik millise eelpool nimetatud infektsiooniga.

Piperatsilliini ja tasobaktaami kombinatsiooni kasutatakse neutropeeniaga patsientide raviks, kelle palaviku põhjuseks peetakse bakteriaalset infektsiooni.

Märkus. Ei ole soovitatav kasutada täiskasvanud patsientidel baktereemia raviks, mille põhjustajaks on laiendatud spektriga beetalaktamaase (*extended-beta-lactamase*, ESBL) tootvad *E. coli* ja *K. pneumonia* (tsenfriaksooni suhtes mittetundlikud), vt lõik 5.1.

Lapsed vanuses 2...12 aastat

- Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid.

Piperatsilliini ja tasobaktaami kombinatsiooni kasutatakse neutropeeniaga laste raviks, kui palaviku põhjuseks peetakse bakteriaalset infektsiooni.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Piperacillin/Tazobactam Teva annus ja manustamise sagedus sõltub infektsiooni raskusest ja lokaliseerimisest ning oletatavatest patogeenidest.

Täiskasvanud ja noorukieas patsiendid

Infektsioonid

Tavaline annus on 4 g piperatsilliini/0,5 g tasobaktaami manustatuna iga 8 tunni järel.

Nosokomiaalse pneumoonia ja bakteriaalsete infektsioonide korral neutropeeniaga patsientidel on soovitatav annus 4 g piperatsilliini/0,5 g tasobaktaami manustatuna iga 6 tunni järel. See raviskeem võib olla rakendatav ka teiste näidustatud infektsioonidega patsientide ravis, kui need infektsioonid on eriti rasked.

Järgnevas tabelis on kokku võetud ravimi manustamise sagedus ja soovitatav annus täiskasvanud ja noorukieas patsientidele vastavalt seisundile või näidustusele:

Ravimi manustamise sagedus	Piperacillin/Tazobactam Teva 4000 mg/500 mg
Iga 6 tunni järel	Raske pneumoonia
	Neutropeeniaga täiskasvanud patsiendid, kelle puhul arvatakse, et palaviku põhjuseks on bakteriaalne infektsioon
Iga 8 tunni järel	Kusetee tüsistunud infektsioonid (sh põelonefriit)
	Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid
	Naha ja pehmete kudede infektsioonid (sh diabeetilised jalainfektsioonid)

Neerukahjustusega patsiendid

Intravenooset annust tuleb kohandada vastavalt neerukahjustuse tegelikule raskusastmele järgmiselt (iga patsienti tuleb hoolega jälgida aine toksilisuse suhtes; ravimi annust ja manustamisintervalli tuleb vastavalt kohandada):

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Teva (soovitatav annus)
> 40	Annust ei ole vaja kohandada
20...40	Maksimaalne soovitatav annus: 4000 mg/500 mg iga 8 tunni järel
< 20	Maksimaalne soovitatav annus: 4000 mg/500 mg iga 12 tunni järel

Hemodialüüsi saavatele patsientidele tuleb iga dialüüsiperioodi järel manustada lisaks üks täiendav annus 2 g/0,25 g piperatsilliini/tasobaktaami, sest hemodialüüsil eraldub 30%...50% piperatsilliinist 4 tunni jooksul.

Maksakahjustusega patsiendid

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Eakatel, kellel on neerufunktsioon normaalne või kreatiniini kliirensi väärtus üle 40 ml/min, ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed (vanuses 2...12 aastat)

Infektsioonid

Järgnevas tabelis on kokku võetud ravimi manustamise sagedus ja annus 2...12-aastastele lastele vastavalt kehakaalule ja seisundile või näidustusele:

Annus vastavalt kehakaalule ja ravimi manustamise sagedus	Näidustus/seisund
80 mg piperatsilliini/10 mg tasobaktaami kg kehakaalu kohta iga 6 tunni järel	Neutropeeniaga lapsed, kelle palaviku põhjuseks peetakse bakteriaalset infektsiooni*
100 mg piperatsilliini/12,5 mg tasobaktaami kg kehakaalu kohta iga 8 tunni järel	Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid*

* Mitte ületada maksimaalset annust 4 g/0,5 g 30 minuti jooksul.

Neerukahjustus

Intravenooset annust tuleb kohandada vastavalt neerukahjustuse tegelikule raskusastmele järgnevalt (iga patsienti tuleb hoolega jälgida toimeaine toksilisuse suhtes; ravimi annust ja manustamisintervalli tuleb vastavalt kohandada):

Kreatiini kliirens (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Teva (soovitatav annus)
> 50	Annust ei ole vaja kohandada
≤ 50	70 mg piperatsilliini/8,75 mg tasobaktaami kg kehakaalu kohta iga 8 tunni järel

Hemodialüüsi saavatele lastele tuleb pärast iga dialüüsiseansi manustada täiendav annus 40 mg piperatsilliini/5 mg tasobaktaami kg kehakaalu kohta.

Kasutamine alla 2-aastastel lastel

Piperacillin/Tazobactam Teva ohutus ja efektiivsus 0...2 aasta vanustel lastel ei ole tõestatud. Puuduvad kontrollitud kliiniliste uuringute andmed.

Ravi kestus

Ravi kestus on enamiku näidustuste puhul vahemikus 5...14 päeva. Kuid ravikuuri pikkuse määramisel tuleb juhinduda infektsiooni raskusest, patogeeni(de)st ja patsiendi kliinilisest ning bakterioloogilisest paranemisest.

Manustamisviis

Piperacillin/Tazobactam Teva 4000 mg/500 mg manustatakse intravenoosse infusioonina (30 minuti jooksul).

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, mis tahes muu penitsilliinantibiootikumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Anamneesis rasked akuutsed allergilised reaktsioonid mis tahes muude beetalaktaamide (nt tsefalosporiin, monobaktaam või karbapeneem) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Iga üksikpatsiendi puhul tuleb piperatsilliin/tasobaktaami valimisel raviks lähtuda laia toimespektriga poolsünteetilise penitsilliini kasutamise põhjendatusest selliste tegurite alusel nagu infektsiooni raskus ja resistentsuse esinemine teiste antibiootikumide suhtes.

Enne ravi alustamist Piperacillin/Tazobactam Teva'ga tuleb hoolikalt uurida varasemate ülitundlikkusreaktsioonide kohta penitsilliinide, teiste beetalaktaamide (nt tsefalosporiin, monobaktaam või karbapeneem) ja teiste allergeenide suhtes. Penitsilliiniga ravi saavatel patsientidel on teatatud tõsisest ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioonidest (anafülaktiline/anafülaktoidne [sh šokk]), sh ka piperatsilliin/tasobaktaami puhul. Need reaktsioonid tekivad tõenäolisemalt isikutel, kellel on anamneesis tundlikkus mitmete allergeenide suhtes. Tõsised ülitundlikkusreaktsioonid nõuavad antibiootikumravi lõpetamist ning võib osutuda vajalikuks manustada epinefriini ja rakendada teisi vältimatu abi meetmeid.

Piperacillin/Tazobactam Teva võib põhjustada raskeid naha kõrvaltoimeid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (vt lõik 4.8). Kui patsientidel tekib nahalööve, tuleb neid hoolikalt jälgida ja kahjustuse süvenedes katkestada ravi Piperacillin/Tazobactam Teva'ga.

Antibiootikumide poolt põhjustatud pseudomembranoosne koliit võib avalduda raske püsiva kõhulahtisusena, mis võib olla eluohtlik. Pseudomembranoosse koliidi sümptomid võivad avalduda antibakteriaalse ravi ajal või pärast seda. Sellisel juhul tuleb Piperacillin/Tazobactam Teva manustamine lõpetada.

Ravi Piperacillin/Tazobactam Teva'ga võib põhjustada resistentsete organismide teket, mis võivad põhjustada superinfektsioone.

Mõnedel beetalaktaamantibiootikumide saanud patsientidel on esinenud veritsusi. Need reaktsioonid on mõnikord olnud seotud kõrvalekalletega hüübimisanalüüsides, nagu hüübimisaeg, trombotsüütide agregatsioon ja protrombiiniaeg, ning need esinevad tõenäolisemalt neerupuudulikkusega patsientidel. Kui tekib verejooks, tuleb antibiootikumravi lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Võivad tekkida leukopeenia ja neutropeenia, eriti pikemaajalise ravi korral; seetõttu tuleb perioodiliselt hinnata hematopoeetilist funktsiooni.

Sarnaselt raviga teiste penitsilliinidega, võivad suurte annuste manustamisel esineda neuroloogilised tüsistused krampide (krambihood) näol, mis tekivad eeskätt neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on väike kaaliumireserv või kes saavad samaaegselt ravi kaaliumitaset alandavate ravimpreparaatidega, võib esineda hüpokaleemia; seetõttu on soovitatav sellistel patsientidel regulaarselt kontrollida elektrolüütide taset.

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH)

Piperatsilliini/tasobaktaamiga ravitud patsientidel on teatatud hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi juhtudest, sageli pärast enam kui 10-päevast ravi. Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos on patoloogilisest immuunaktivatsioonist põhjustatud eluohtlik sündroom, mida iseloomustavad liigse süsteemse põletiku kliinilised nähud ja sümptomid (nt palavik, hepatosplenomegalia, hüpertriglytserideemia, hüpfibrinogeneemia, seerumi suur ferritiinisaldus, tsütopeeniad ja hemofagotsütoos). Patsiente, kellel tekivad patoloogilise immuunaktivatsiooni varajased nähud, tuleb hinnata otsekohe. Hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi diagnoosimisel tuleb piperatsilliini/tasobaktaamiga ravi lõpetada.

Neerukahjustus

Võimaliku nefrotoksilisuse tõttu (vt lõik 4.8) tuleb piperatsilliin/tasobaktaami kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on neerukahjustus või kes saavad hemodialüüsi. Intravenoosseid annuseid ja manustamisintervalle peab kohandama vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele (vt lõik 4.2). Suure mitmekesuselise randomiseeritud kontrolluuringu andmete sekundaarsel analüüsil, kui uuriti glomerulaarfiltratsiooni määrasid (GFR) pärast tihti kasutatavate antibiootikumide manustamist kriitiliselt haigetele patsientidele, seostati piperatsilliin/tasobaktaami kasutamist pöörduva GFR paranemise aeglasema kiirusega võrreldes teiste antibiootikumidega. Selles sekundaarses analüüsis

jõuti järeldusele, et piperatsilliin/tasobaktaam oli neil patsientidel hilinenud renaalse taastumise põhjuseks.

Piperatsilliin/tasobaktaami ja vankomütsiini kombineeritud kasutamist võib seostada ägeda neerupuudulikkuse suurema esinemissagedusega (vt lõik 4.5).

Naatrium

Ravim sisaldab 216 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 10,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittedepolariseerivad lihaslõõgastid

Piperatsilliini samaaegne kasutamine koos vekurooniumiga on aidanud kaasa vekurooniumi poolt põhjustatud neuromuskulaarse blokaadi pikenedamisele. Nende ravimite sarnase toimemehhanismi tõttu võib arvata, et piperatsilliin võib pikendada mistahes mittedepolariseeriva lihaslõõgasti kasutamisel saadud neuromuskulaarset blokaadi.

Antikoagulandid

Samaaegsel manustamisel hepariiniga, suukaudsete antikoagulantidega või muude ravimitega, mis võivad mõjutada vere hüübimissüsteemi, sh trombotsüütide funktsiooni, tuleb sagedamini teostada ja regulaarselt jälgida vastavaid koagulatsiooniteste.

Metotreksaat

Piperatsilliin võib vähendada metotreksaadi eritumist, mistõttu tuleb jälgida metotreksaadi taset patsiendi seerumis, et vältida ravimi toksilisust.

Probenetsiid

Sarnaselt teistele penitsilliinidele pikendab probenetsiidi ja piperatsilliini/tasobaktaami samaaegne manustamine piperatsilliini ja tasobaktaami poolväärtusaega ja langetab nii piperatsilliini kui tasobaktaami renaalset kliirensit, samas kui mõlema ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas jääb muutumatuks.

Aminoglükosiidid

Normaalse neerufunktsiooniga või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei mõjutanud piperatsilliin üksi või koos tasobaktaamiga oluliselt tobramütsiini farmakokineetikat. Samuti ei muutunud tobramütsiini manustamisel piperatsilliini, tasobaktaami ja M1 metaboliidi farmakokineetika.

Raske neerukahjustusega patsientidel on näidatud tobramütsiini ja gentamütsiini inaktiveerimist piperatsilliini poolt.

Info piperatsilliini/tasobaktaami manustamise kohta koos aminoglükosiididega, vt lõigud 6.2 ja 6.6.

Vankomütsiin

Uuringutes on tuvastatud ägeda neerukahjustuse esinemissageduse suurenemine patsientidel, kellele samaaegselt manustati piperatsilliin/tasobaktaami ja vankomütsiini, võrreldes ainult vankomütsiiniga (vt lõik 4.4). Mõnes neist uuringutest on teatatud, et koostoime on vankomütsiini annusest sõltuv.

Farmakokineetilisi koostoimeid piperatsilliin/tasobaktaami ja vankomütsiini vahel ei täheldatud.

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Sarnaselt teistele penitsilliinidele võib piperatsilliini/tasobaktaami manustamisel saada valepositiivse tulemuse uriinis glükoositaseme määramise korral mitteensümaatilisel meetodil. Seetõttu tuleb ravi ajal piperatsilliin/tasobaktaamiga uriini glükoositaseme määramiseks kasutada ensümaatilist meetodit.

Uriinis valgu mõõtmise mitmed keemilised meetodid võivad anda valepositiivseid tulemusi. Ravim ei mõjuta analüüsitulemusi valgu mõõtmisel ribatestide abil.

Otsene Coombsi test võib olla positiivne.

Patsientidel, kes saavad piperatsilliini/tasobaktaami, võivad ettevõtte Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testid anda valepositiivsed tulemused. Ettevõtte Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testis on teatatud mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ja polüfuranooside ristreaktsioonidest.

Piperatsilliini/tasobaktaami saavate patsientide eespool loetletud positiivseid testitulemusi tuleb kinnitada teiste diagnostiliste meetodite abil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piperatsilliini/tasobaktaami kombinatsiooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsetes on tõestatud arengutoksilisus, kuid emasloomale toksilise annuse puhul puuduvad tõendid teratogeensuse kohta (vt lõik 5.3).

Piperatsilliin ja tasobaktaam läbivad platsenta. Piperatsilliini/tasobaktaami tohib raseduse ajal kasutada ainult kindla näidustuse korral, st ainult juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski rasedale ja lootele.

Imetamine

Piperatsilliin eritub väikestes kontsentratsioonides inimese rinnapiima; tasobaktaami kontsentratsiooni inimese rinnapiimas ei ole uuritud. Naisi, kes toidavad last rinnaga, võib ravida ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski naisele ja lapsele.

Fertiilsus

Fertiilsusuuring rottidel ei näidanud toimet fertiilsusele ega paaritumisele pärast intraperitoneaalset tasobaktaami või tasobaktaami/piperatsilliini kombinatsiooni manustamist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks on kõhulahtisus (esineb 1 patsiendil 10-st).

Kõige tõsisematest kõrvaltoimetest esineb pseudomembranooset koliiti ja toksilist epidermise nekrolüüsi 1 kuni 10 patsiendil 10 000-st. Pantsütopeenia, anafülaktilise šoki ja Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemissagedusi ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Järgnevas tabelis on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klassi ja MedDRA eelisterminite alusel. Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>Candida</i> infektsioon*		pseudo-membranoosne koliit	
Vere ja lümfisüsteemi häired		trombotsütopeenia, aneemia*	leukopeenia	agranulotsütoos	pantsütopeenia*, neutropeenia, hemolüütiline aneemia*, trombotsütoos*, eosinofiilia*
Immuunsüsteemi häired					anafülaktoidne šokk*, anafülaktiline šokk*, anafülaktoidne reaktsioon*, anafülaktiline reaktsioon*, ülitundlikkus*
Ainevahetus- ja toitumishäired			hüpokaleemia		
Psühhiaatrilised häired		unetus			deliirium*
Närvisüsteemi häired		peavalu	krambihood*		
Vaskulaarsed häired			hüpotensioon, flebiit, tromboflebiit, nahaõhetus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				ninaverejooks	eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	kõhuvalu, oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus, düspepsia		stomatiit	
Maksa ja sapiteede häired					hepatiit*, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, kihelus	multiformne erüteem*, urtikaaria, makulopapuloosne lööve*	toksiline epidermise nekrolüüs*	Stevensi-Johnsoni sündroom*, eksfoliatiivne dermatiit, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve (DRESS)*, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)*, bulloosne dermatiit, purpur
Lihaste, luustiku			artralgia,		

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
ja sidekoe kahjustused			müalgia		
Neerude ja kuseteede häired					neeru-puudulikkus, tubulo-interstitsiaalne nefriit*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		pürektsia, süstekoha reaktsioon	külmavärinad		
Uuringud		alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, üldproteiini sisalduse vähenemine, vere albumiinisalduse vähenemine, Coombsi direktne test positiivne, vere kreatiinisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine	vere glükoosisalduse vähenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, protrombiiniaja pikenemine		veritsusaja pikenemine, gamma-glutamüültransferaasi tõus

*turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed

Piperatsilliini raviga on seostatud palaviku ja löövete esinemissageduse suurenemist tsüstilise fibroosi haigetel.

Beetalaktaamantibiootikumide klassi kõrvaltoimed

Beetalaktaamantibiootikumid, kaasa arvatud piperatsilliin/tasobaktaam, võivad viia entsefalopaatia ja krampide avaldumiseni (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Turuletulekujärgselt on teatatud piperatsilliini/tasobaktaami üleannustamisest. Enamikul neist juhtudest esinenud iiveldusest, oksendamisest ja kõhulahtisusest on teatatud ka tavaliste soovitatud annuste puhul. Soovitatud annustest suuremate annuste intravenoosel manustamisel võib suurenedu neuromuskulaarne erutuvus või tekkida krampid (eriti neerupuudulikkusega patsientidel).

Ravi

Üleannustamise korral tuleb ravi piperatsilliin/tasobaktaamiga lõpetada. Spetsiifiline antidoot ei ole teada.

Ravi peab olema toetav ja sümptomaatiline vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

Piperatsilliini ja tasobaktaami liigset kontsentratsiooni seerumis on võimalik vähendada hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, penitsilliinide kombinatsioonid, k.a beetalaktamaasi inhibiitorid, ATC-kood: J01CR05

Toimemehhanism

Piperatsilliin on laia toimespektriga poolsünteetiline penitsilliin, mis avaldab bakteritsiidset toimet, pärssides nii rakuvaheseina kui rakuseina süsteesi.

Tasobaktaam, penitsilliinidega ehituslikult sarnane beetalaktaam inhibeerib paljusid beetalaktamaase, mis tavaliselt põhjustavad resistentsust penitsilliinide ja tsefalosporiinide suhtes, kuid see ei inhibeeri AmpC ensüüme ega metallobeetalaktamaase. Tasobaktaam laiendab piperatsilliini antibiootilist toimespektrit paljudele beetalaktamaasi tootvatele bakteritele, millel on omandatud resistentsus ainult piperatsilliini suhtes.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Piperatsilliini efektiivsust põhiliselt määravaks farmakodünaamiliseks teguriks loetakse aega üle minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni ($T > \text{MIK}$).

Resistentsuse mehhanism:

Kaks põhilist resistentsuse mehhanismi piperatsilliini/tasobaktaami suhtes on:

- Piperatsilliinkomponendi inaktiveerimine nende beetalaktamaaside poolt, mida ei inhibeeri tasobaktaam: beetalaktamaaside molekulaarsed klassid B, C ja D. Lisaks ei paku tasobaktaam kaitset laiendatud toimespektriga beetalaktamaaside (ESBL - *extended-spectrum beta-lactamases*) suhtes, mis kuuluvad molekulaarsete klasside A ja D ensüümigruppidesse.
- Penitsilliini siduvate valkude (PBP, *penicillin-binding protein*) muutus, mis vähendab piperatsilliini afiinsust sihtmärgi suhtes.

Lisaks võivad bakterite membraanide permeaabelsuse või mitme ravimi väljavoolupumba ekspressiooni muutused põhjustada või soodustada bakterite, eriti gramnegatiivsete bakterite resistentsust piperatsilliini/tasobaktaami suhtes.

Murdepunktid

Piperatsilliini/tasobaktaami EUCAST kliinilised MIK murdepunktid (EUCAST kliiniliste murdepunktide tabel, versioon 10.0, kehtiv alates 01.01.2020). Tundlikkuse uurimiseks on tasobaktaami kontsentratsioon fikseeritud tasemel 4 mg/l.

Patogeen	Liigiga seotud murdepunktid (T≤/R>), mg/l piperatsilliini
<i>Enterobacterales</i> (varasem <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> liigid	- ²
<i>Enterococcus</i> liigid	- ³
<i>Streptococcus</i> grupid A, B, C ja G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
<i>Viridans</i> grupi streptokokid	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Grampositiivsed anaeroobid (välja arvatud <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Gramnegatiivsed anaeroobid	8/16
Liigiga mitteseotud (FK/FD) murdepunktid	4/16

¹ Mitmete toimeainete puhul on EUCAST esitanud murdepunktid metsikut tüüpi mikroorganismide kategooriatele (mikroorganismid, millel puuduvad fenotüübi järgi määratavad omandatud resistentsusmehhanismid toimeaine suhtes): „Tundlik suurendatud ekspositsioonile (I)“ asendab varasemat „Tundlik standardsele annustamiskeemile (T)“. Tundlikkuse murdepunktid nende mikroorganismi-toimeaine kombinatsioonide puhul on loetletud kokkuleppeliste „skaalaväliste“ murdepunktidena, $T \leq 0,001$ mg/l.

² Enamik stafülokokke toodavad penitsillinaase ning mõned on metitsilliini suhtes resistentsed. Mõlemad mehhanismid muudavad nad bensüülpenitsilliini, fenoksümetüülpenitsilliini, ampitsilliini, amoksitsilliini, piperatsilliini ja titsartsilliini suhtes resistentseteks. Stafülokokid, mis testides osutuvad bensüülpenitsilliini ja tsefoksitiini suhtes tundlikuks, võib lugeda tundlikuks kõigi penitsilliinide suhtes. Stafülokokid, mis testides osutuvad resistentseteks bensüülpenitsilliini suhtes, kuid tundlikuks tsefoksitiini suhtes, on tundlikud ka beetalaktamaasi inhibiitorite kombinatsioonide, isoksasolüülpenitsilliinide (oksatsilliin, kloksatsilliin, dikloksatsilliin ja flukloksatsilliin) ja naftsilliini suhtes. Suukaudselt manustavate ravimite korral tuleb hoolikalt tagada piisava ekspositsiooni saavutamine infektsioonikohas. Stafülokokid, mis testides osutuvad resistentseteks tsefoksitiini suhtes, on resistentsed kõigi penitsilliinide suhtes. Ampitsilliintundlikud *S. saprophyticus* liigid on *mecA*-negatiivsed ja tundlikud ampitsilliini, amoksitsilliini ning piperatsilliini suhtes (koos beetalaktamaasi inhibiitoriga või ilma).

³ Tundlikkuse ampitsilliini, amoksitsilliini ja piperatsilliini suhtes (koos beetalaktamaasi inhibiitoriga või ilma) saab tuletada ampitsilliini järgi. Ampitsilliiniresistentsust esineb aeg-ajalt *E. faecalis*'e puhul (kinnitada MIK-i abil), kuid sageli *E. faecium*'i puhul.

⁴ A, B, C ja G-grupi *Streptococcus*'e tundlikkus penitsilliinide suhtes tuletatakse tundlikkusest bensüülpenitsilliini suhtes, erandiks on fenoksümetüülpenitsilliin ja isoksasolüülpenitsilliinid B-grupi *Streptococcus*'e puhul. A, B, C ja G-grupi *Streptococcus*'ed ei tooda beetalaktamaase. Beetalaktamaasi inhibiitori lisamine ei anna täiendavat kliinilist kasu.

⁵ Beetalaktaamresistentsuse mehhanismide välistamiseks tuleb kasutada oksatsilliini 1 µg diski sõeltesti või bensüülpenitsilliini MIK-testi. Kui sõeltest on negatiivne (oksatsilliini inhibitsioonitsoon ≥ 20 mm või bensüülpenitsilliini MIK $\leq 0,06$ mg/l), saab kõik beetalaktaamravimid, mille kliinilised murdepunktid on saadaval, kaasa arvatud „Märkusega“, lugeda tundlikuks ilma edasise testimiseta, välja arvatud tsefakloor, mis tuleb registreerida kui „tundlik suurendatud ekspositsioonile“ (I). *Streptococcus pneumoniae* ei tooda beetalaktamaasi. Beetalaktamaasi inhibiitori lisamine ei anna täiendavat kliinilist kasu. Tundlikkus tuletatakse ampitsilliini järgi (MIK või tsoon läbimõõt).

⁶ Bensüülpenitsilliini suhtes tundlike isolaatide puhul saab tundlikkuse tuletada bensüülpenitsilliini või ampitsilliini järgi. Bensüülpenitsilliini suhtes resistentsete isolaatide puhul tuletatakse tundlikkus ampitsilliini järgi.

⁷ Tundlikkuse saab tuletada amoksitsilliin-klavulaanhappe järgi.

Tundlikkus

Teatud liikide omandatud resistentsuse esinemine võib varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalikke resistentsusandmeid, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajaduse korral tuleb pöörduda eksperdi poole, kui kohalik resistentsus on sellel tasemel, et toimeaine tõhusus vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide ravis on küsitav.

Asjakohaste liikide jaotus vastavalt tundlikkusele piperatsilliini/tasobaktaami suhtes
TAVALISELT TUNDLIKUD LIIGID
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (ainult ampitsilliin- või penitsilliintundlikud isolaadid) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (ainult metitsilliintundlikud isolaadid) <i>Staphylococcus</i> liigid, koagulaasnegatiivsed (ainult metitsilliintundlikud isolaadid) <i>Streptococcus agalactiae</i> (B-grupi streptokokid) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (A-grupi streptokokid) [†]
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Clostridium</i> liigid <i>Eubacterium</i> liigid Anaeroobsed grampositiivsed kokid ^{††}
<u>Anaeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Bacteroides fragilis</i> rühm <i>Fusobacterium</i> liigid <i>Porphyromonas</i> liigid <i>Prevotella</i> liigid
LIIGID, MILLE PUHUL OMANDATUD RESISTENTSUS VÕIB OLLA PROBLEEMIKS
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> grupp [†]
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> liigid <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> liigid
LOOMUPÄRASELT RESISTENTSED ORGANISMID
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> liigid <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Teised mikroorganismid</u> <i>Chlamydomophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Algselt mõõduka tundlikkusega liigid. [†] Streptokokid ei ole beetalaktamaasi tootvad bakterid; resistentsus on nende mikroorganismide puhul tingitud muutustest penitsilliiniga seonduvates proteiinides (PBP, <i>penicillin-binding proteins</i>) ning seega on tundlikud isolaadid tundlikud ka piperatsilliini monoravi suhtes. <i>S. pyogenes</i> [†] e puhul ei ole

penitsilliinresistentsusest teatatud.

†† Kaasa arvatud *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* ja *Peptostreptococcus spp.*

Merino uuring (ESBL-i tootvate mikroorganismide poolt põhjustatud vereringeinfektsioonid)

Ühes avaldatud prospektiivses paralleelrühmadega, randomiseeritud mittehalvemuse kliinilises uuringus ei saavutatud lõpliku (st *in vitro* kinnitatud tundlikkusel põhinev) piperatsilliin/tasobaktaami raviga mittehalvemust võrreldes meropeneemiga 30. päeva suremuses täiskasvanud patsientidel, kellel olid tseftriaksoonile mittetundliku *E. coli* või *K. pneumoniae* vereringeinfektsioonid.

Kokku 23 patsienti 187-st (12,3%), kes randomiseeriti piperatsilliin/tasobaktaami rühma, vastasid 30. päeva suremuse esmasele tulemusnäitajale, võrreldes 7 patsiendiga 191-st (3,7%), kes randomiseeriti meropeneemi rühma (riskierinevus 8,6% [1-poolne 97,5% CI ∞...14,5%]; mittehalvemuse P = 0,90). Erinevus ei vastanud 5%-lisele mittehalvemuse piirile.

Mõjud olid kooskõlas eelnevalt kindlaksmääratud populatsiooni analüüsiga, kus piperatsilliin/tasobaktaami rühmas vastas esmasele tulemusnäitajale 18 patsienti 170-st (10,6%), võrreldes 7 patsiendiga 186-st (3,8%) meropeneemi rühmas (riskierinevus 6,8% [ühepoolne 97,5% CI ∞...12,8%]; mittehalvemuse P = 0,76).

Kliiniline ja mikrobioloogiline lahenemine (teiseste tulemusnäitajatena) esines 4. päevaks 121 patsiendil 177-st (68,4%) piperatsilliin/tasobaktaami rühmas, võrreldes 138 patsiendiga 185-st (74,6%), randomiseeritud meropeneemi rühma (riskierinevus 6,2% [95% CI 15,5...3,1%]; P = 0,19). Teiseste tulemusnäitajate statistilised testid olid kahepoolsed, olulisteks loeti P-väärtused < 0,05.

Selles uuringus leiti, et suremus ei olnud uuringurühmades tasakaalus. Oletati, et piperatsilliin/tasobaktaami rühmas asetleidnud surmajuhud olid seotud pigem olemasolevate põhihaigustega, mitte kaasneva infektsiooniga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Piperatsilliini ja tasobaktaami maksimaalsed kontsentratsioonid 30 minutit pärast 4 g/0,5 g annuse manustamist intravenoosse infusioonina on vastavalt 298 mikrogrammi/ml ja 34 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Ligikaudu 30% nii piperatsilliinist kui ka tasobaktaamist seondub plasma valkudega. Teiste koostisainete juuresolek ei mõjuta piperatsilliini ega tasobaktaami seonduvust valkudega. Tasobaktaami metaboliitide seonduvus valkudega on mitteamestatav.

Piperatsilliin/tasobaktaam jaotub laialdaselt kudedes ja kehavedelikes, sh soole limaskestas, sapipõies, kopsudes, sapis ja luudes. Keskmise kontsentratsioon on plasmaga võrreldes üldjuhul 50...100%. Sarnaselt teistele penitsilliinidele on ajukelmepõletikuta isikutel seonduvus seljaajuvedelikku vähene.

Biotransformatsioon

Piperatsilliin metaboliseerub organismis mikrobioloogiliselt väheaktiivseks desetüülmetaboliidiks. Tasobaktaam metaboliseerub üheks metaboliidiks, mis on mikrobioloogiliselt inaktiivne.

Eritumine

Piperatsilliin ja tasobaktaam elimineeritakse glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel läbi neerude.

68% manustatud piperatsilliini annusest eritub kiiresti muutumatul kujul uriiniga. Tasobaktaam ja selle metaboliit erituvad peamiselt neerude kaudu, kusjuures 80% tasobaktaamist eritub muutumatul

kujul ja ülejäänud osa ainsa metaboliidina. Piperatsilliin, tasobaktaam ja desetüül Piperatsilliin erituvad ka sapiga.

Pärast piperatsilliini/tasobaktaami ühe või mitme annuse manustamist tervetele isikutele oli piperatsilliini/tasobaktaami poolväärtusaeg plasmas vahemikus 0,7...1,2 tundi, kusjuures seda ei mõjutanud annuse suurus ega infusiooni kestus. Renaaalse kliirensi vähenedes suureneb nii piperatsilliini kui tasobaktaami eliminatsiooni poolväärtusaeg.

Tasobaktaam ei mõjuta märkimisväärselt piperatsilliini farmakokineetikat. Piperatsilliini mõjul aeglustub veidi tasobaktaami kliirens.

Patsientide erirühmad

Võrreldes tervete isikutega pikeneb maksatsirroosiga patsientidel piperatsilliini ja tasobaktaami poolväärtusaeg vastavalt ligikaudu 25% ja 18%.

Piperatsilliini ja tasobaktaami poolväärtusajad pikenevad koos kreatiniini kliirensi vähenemisega. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega on patsientidel, kelle kreatiniini kliirensi väärtus jääb alla 20 ml/min, piperatsilliini poolväärtusaeg kahekordne ja tasobaktaami poolväärtusaeg neljakordne.

Hemodialüüsil eemaldatakse 30...50% piperatsilliin/tasobaktaamist, lisaks eemaldatakse 5% tasobaktaami annusest tasobaktaami metaboliidina. Peritoneaaldialüüsil eemaldatakse ligikaudu 6% piperatsilliini ja 21% tasobaktaami annusest, kusjuures kuni 18% tasobaktaami annusest eemaldatakse tasobaktaami metaboliidina.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli 9 kuu kuni 12 aastaste patsientide arvestuslik kliirens võrreldav täiskasvanutega, kusjuures populatsiooni keskmine (SE) väärtus oli 5,64 (0,34) ml/min/kg. 2...9 kuu vanustel patsientidel on piperatsilliini arvestuslik kliirens 80% sellest väärtusest. Piperatsilliini jaotusruumala populatsiooni keskmine väärtus (SE) on 0,243 (0,011) l/kg ja see on vanusest sõltumatu.

Eakad patsiendid

Eakatel olid piperatsilliini ja tasobaktaami keskmised poolväärtusajad vastavalt 32% ja 55% pikemad kui noorematel uuritavatel. See erinevus võis olla tingitud vanusega kaasnevatest kreatiniini kliirensi muutustest.

Rass

Aasia (n=9) ja kaukaasia rassi (n=9) tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ühekordse annusena piperatsilliini/tasobaktaami 4 g/0,5 g, ei täheldatud erinevusi piperatsilliini või tasobaktaami farmakokineetikas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole piperatsilliini/tasobaktaamiga läbi viidud.

Intraperitoneaalselt manustatud tasobaktaami või piperatsilliini/tasobaktaami kombinatsiooniga läbi viidud fertiilsuse ja üldise reproduktiivsuse uuringutes rottidel teatati pesakonna suuruse vähenemisest ning luustumise aeglustumisega ja roiete variatsioonidega loodete hulga suurenemisest samaaegselt emasloomal avalduva toksilisusega. F1 põlvkonna viljakus ja F2 põlvkonna embrüote areng ei kahjustunud.

Teratogeensuse uuringus, milles manustati hiirtele ja rottidele intravenoosselt tasobaktaami või piperatsilliini/tasobaktaami, põhjustasid emasloomale toksilised annused rottide loote kaalu kerget vähenemist, kuid teratogeenset toimet ei avaldunud.

Pärast intraperitoneaalset tasobaktaami või piperatsilliini/tasobaktaami manustamist rottidele kahjustus peri-/postnataalne areng (järglaste vähenenud sünnikaal, vastsündinud poegade suuremuse suurenemine, surnult sündinute arvu suurenemine) kooskõlas emasloomale toksilise annusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puuduvad

6.2 Sobimatus

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

Alati, kui piperatsilliini/tasobaktaami kasutatakse koos mõne muu antibiootikumiga (nt aminoglükosiidid), tuleb ained manustada eraldi. Beetalaktaamantibiootikumide segamine aminoglükosiidiga *in vitro* võib põhjustada aminoglükosiidi olulise inaktivatsiooni.

Piperatsilliini/tasobaktaami ei tohi segada süstlas või infusioonipudelis teiste ainetega, sest kokkusobivus ei ole tõestatud.

Keemilise ebastabiilsuse tõttu ei tohi piperatsilliini/tasobaktaami kasutada lahustes, mis sisaldavad ainult naatriumvesinikkarbonaati. Piperatsilliini/tasobaktaami ei tohi lisada veretoodetele ega albumiini hüdrolüsaatidele.

Ringer-laktaadi lahus ei sobi piperatsilliini/tasobaktaamiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:

2 aastat

Manustamiskõlblik lahus viaalis:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril alla 25°C või 48 tunni jooksul säilitamisel külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C, kui lahuse ettevalmistamisel kasutati kokkusobivat lahustit (vt lõik 6.6).

Lahjendatud infusioonilahus:

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C või 48 tunni jooksul säilitamisel külmkapis (2°C...8°C), kui lahuse manustamiskõlblikuks muutmisel kasutati kokkusobivat lahustit ja manustamiskõlbliku lahuse järgneval lahjendamisel kasutati soovitatavaid koguseid (vt lõik 6.6). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahused kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid:

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblik lahus

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml klaasviaal (tüüp II), mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja alumiinium/polüpropüleenist (roheline) *flip-off* korgiga.

Pakendi suurused: 1 viaal või 10 viaali karbis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Piperacillin/Tazobactam Teva't võib manustada aeglase intravenoosse tilkinfusioonina (rohkem kui 30 minuti jooksul).

Manustamiskõlbliku lahuse ettevalmistamine

Manustamiskõlblikuks muutmiseks sobivad lahustid:

- steriilne süstevesi
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus

1 Piperacillin/Tazobactam Teva 4000 mg/500 mg viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks 20 ml ühes eespool toodud lahustis.

Ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb seejärel lahjendada soovitud koguseni (nt 50 kuni 150 ml) ühe intravenoosseks kasutamiseks ettenähtud kokkusobiva lahustiga allpool loetletute hulgast:

- Steriilne süstevesi (maksimaalse soovitatava kogusega 50 ml annuse kohta);
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahus;
- 50 mg/ml (5%) glükoosi süstevees;
- 50 mg/ml (5%) glükoosi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses;
- 60 mg/ml (6%) dekstraani 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada.

Manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes.

Et tagada sisu täielik lahustumine, tuleb niipea, kui lahusti on lisatud, viaal tagurpidi keerata ja raputada kuni pulber on täielikult lahustunud.

Lahust tuleb enne manustamist kontrollida visuaalselt võõrosakeste ja värvi muutuste suhtes. Lahust tohib kasutada ainult siis, kui see on selge ja ilma võõrosakesteta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

684410

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2021