

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g prašek za raztopino za infundiranje  
Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

#### Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g

Ena viala vsebuje natrijev piperacilinat, ki ustreza 2 g piperacilina, in natrijev tazobaktamat, ki ustreza 0,25 g tazobaktama.

Vsebnost natrija na vialo: 108 mg natrija.

#### Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g

Ena viala vsebuje natrijev piperacilinat, ki ustreza 4 g piperacilina, in natrijev tazobaktamat, ki ustreza 0,5 g tazobaktama.

Vsebnost natrija na vialo: 216 mg natrija.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje (prašek za infuzijo)  
Bel do skoraj bel prašek.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kalceks je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 2 let (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

#### **Odrasli in mladostniki**

- Huda pljučnica, vključno z bolnišnično pljučnico in pljučnico zaradi uporabe respiratorja.
- Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom).
- Zapletene intraabdominalne okužbe.
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala).

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero koli od zgoraj navedenih okužb ali ob sumu na takšno povezavo.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kalceks se lahko uporablja pri zdravljenju nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero obstaja sum, da je posledica bakterijske okužbe.

Opomba: Uporaba pri bakteriemiji zaradi laktamaz beta z razširjenim spektrom delovanja (ESBL – extended-beta-lactamase), ki jih proizvajajo bakterije *E. coli* in *K. pneumoniae* (neobčutljive na ceftriakson), ni priporočljiva pri odraslih bolnikih, glejte poglavje 5.1.

#### **Otroci stari 2–12 let**

- Zapletene intraabdominalne okužbe.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kalceks se lahko uporablja pri zdravljenju nevtropeničnih otrok z zvišano telesno temperaturo, za katero obstaja sum, da je posledica bakterijske okužbe.

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi antibakterijskih zdravil.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek in pogostnost uporabe zdravila Piperacilin/tazobaktam Kalceks sta odvisna od resnosti in lokalizacije okužbe ter domnevnih patogenov.

#### *Odrasli in mladostniki*

##### *Okužbe*

Običajni odmerek je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama vsakih 8 ur. Priporočeni odmerek za zdravljenje bolnišnične pljučnice in bakterijskih okužb pri nevtropeničnih bolnikih je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 6 ur. Ta režim se lahko uporabi tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi omenjenimi okužbami, ko so te še posebej hude.

V naslednji preglednici je prikazan povzetek pogostnosti zdravljenja in priporočeni odmerek pri odraslih in mladostnikih glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

<b>Pogostnost zdravljenja</b>	<b>Piperacilin/tazobaktam 4 g/0,5 g</b>
Vsakih 6 ur	Huda pljučnica.
	Nevtropenični odrasli bolniki z zvišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.
Vsakih 8 ur	Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom).
	Zapletene intraabdominalne okužbe.
	Okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala).

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske ledvične okvare, kot je navedeno v nadaljevanju (vsakega bolnika je treba skrbno spremljati glede pojava znakov toksičnosti; odmerek zdravila in odmerni interval je treba ustrezno prilagoditi):

<b>Očistek kreatinina (ml/min)</b>	<b>Piperacilin/tazobaktam (priporočeni odmerek)</b>
> 40	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
20–40	Največji priporočeni odmerek: 4 g/0,5 g vsakih 8 ur.
< 20	Največji priporočeni odmerek: 4 g/0,5 g vsakih 12 ur.

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, morajo po vsaki opravljeni dializi prejeti en dodaten odmerek 2 g piperacilina/0,25 g tazobaktama, saj se pri hemodializi v 4 urah odstrani 30–50 % piperacilina.

#### *Bolniki z jetrno okvaro*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali z vrednostmi kreatininskega očistka, večjimi od 40 ml/min, odmerka ni treba prilagajati.

#### *Pediatrična populacija (2–12 let)*

##### *Okužbe*

Naslednja preglednica povzema pogostnost odmerjanja in odmerek na telesno maso za pediatrične bolnike, stare 2–12 let, glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

Odmerek na telesno maso in pogostnost odmerjanja	Indikacija/bolezensko stanje
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama na kg telesne mase vsakih 6 ur	Nevtropenični otroci z zvišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe*.
100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama na kg telesne mase vsakih 8 ur	Zapletene intraabdominalne okužbe*.

\* Ne sme se prekoračiti zgornje meje 4 g/0,5 g na odmerek v 30 minutah.

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske ledvične okvare, kot je navedeno v nadaljevanju (vsakega bolnika je treba skrbno spremljati glede pojava znakov toksičnosti; odmerek zdravila in odmerni interval je treba ustrezno prilagoditi):

Očistek kreatinina (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam (priporočeni odmerek)
> 50	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama na kg vsakih 8 ur.

Pri otrocih na hemodializi je treba po vsaki opravljeni dializi dati en dodaten odmerek 40 mg piperacilina/5 mg tazobaktama na kg.

#### *Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let*

Varnost in učinkovitost piperacilina/tazobaktama pri otrocih, starih 0–2 let, ista dokazani. Podatki iz nadzorovanih kliničnih preskušanj niso na voljo.

#### Trajanje zdravljenja

Zdravljenje pri večini indikacij običajno traja v razponu 5–14 dni, čeprav je trajanje zdravljenja odvisno od resnosti okužbe, povzročitelja(-ev) in izboljšanja kliničnega ter bakteriološkega stanja pri bolniku.

#### Način uporabe

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g se daje v obliki intravenske infuzije (30 minut). Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g se daje v obliki intravenske infuzije (30 minut).

Rekonstituirana raztopina je brezbarvna do rumenkasta.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali kateri koli drug penicilinski antibiotik.

Anamneza hude akutne alergijske reakcije na katere koli druge betalaktamske antibiotike (npr. cefalosporine, monobaktame ali karbapeneme).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri izbiri kombinacije piperacilin/tazobaktam pri zdravljenju posameznega bolnika je treba upoštevati primernost uporabe širokospektralnega pilsintetičnega penicilina na osnovi dejavnikov, kot so resnost okužbe in razširjenost odpornosti proti drugim ustreznim antibiotikom.

Pred uvedbo zdravljenja s piperacilinom/tazobaktamom je treba skrbno preveriti morebiten predhodni pojav preobčutljivostne reakcije na peniciline, druge betalaktamske antibiotike (npr. cefalosporine, monobaktame ali karbapeneme) in druge alergene. Pri bolnikih, ki so se zdravili s penicilini, vključno s piperacilinom/tazobaktamom, so poročali o pojavu hude preobčutljivosti, včasih s smrtnim izidom (anafilačičnih/anafilaktoidnih reakcijah (vključno s šokom)). Pojav teh reakcij je verjetnejši pri

osebah z anamnezo močne občutljivosti na več alergenov. V primeru pojava hude preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje z antibiotikom prekiniti in morda bo potrebno zdravljenje z adrenalinom ali uvedba drugih nujnih ukrepov.

Zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom lahko povzroči hude kožne neželene učinke, kot so Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ter akutni generalizirani pustulozni eksantem (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih se pojavi kožni izpuščaj, je treba skrbno spremljati in v primeru poslabšanja lezij prekiniti zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom.

#### *Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH)*

Pri bolnikih, zdravljenih s piperacilinom/tazobaktamom, so poročali o primerih HLH, pogosto po zdravljenju, daljšem od deset dni. HLH je življenje ogrožajoč sindrom patološke imunske aktivacije, za katerega so značilni klinični znaki in simptomi čezmernega sistemskega vnetja (npr. povišana telesna temperatura, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, zvišane vrednosti feritina v serumu, citopenije in hemofagocitoza). Bolnike, pri katerih se pojavijo zgodnji znaki patološke imunske aktivacije, je treba takoj pregledati. Če je hemofagocitna limfocitocitoza diagnosticirana, je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom prekiniti.

Z antibiotikom povzročen psevdomembranski kolitis se lahko kaže s hudo, trdovratno drisko, ki je lahko smrtno nevarna. Simptomi psevdomembranskega kolitisa se lahko pojavijo med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem. V primeru simptomov psevdomembranskega kolitisa je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom prekiniti.

Pri zdravljenju s piperacilinom/tazobaktamom se lahko pojavijo odporni mikroorganizmi, ki lahko povzročijo superokužbe.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli betalaktamske antibiotike, so se pojavile krvavitve. Te so bile včasih povezane z nenormalnimi izvidi testov koagulacije, kot so koagulacijski čas, agregacija trombocitov in protrombinski čas. Pojav krvavitve je verjetnejši pri bolnikih z ledvično odpovedjo. V primeru krvavitve je zdravljenje z antibiotikom treba prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pojavita se lahko levkopenija in nevtropenija, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju. Zato je treba periodično spremljati hematopoetsko funkcijo.

Kot pri uporabi drugih penicilinov se lahko pri aplikaciji zdravila v velikih odmerkih pojavijo nevrološki zapleti v obliki konvulzij, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nizkimi zalogami kalija in tistih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko zmanjšajo vrednosti kalija v telesu, se lahko pojavi hipokaliemija. Pri takšnih bolnikih je priporočljivo periodično spremljati vrednosti elektrolitov.

#### **Ledvična okvara**

Zaradi potencialne nefrotoksičnosti (glejte poglavje 4.8) je treba piperacilin/tazobaktam uporabljati previdno pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi. Intravenske odmerke in intervale za odmerjanje je treba ustrezno prilagoditi glede na stopnjo ledvične okvare (glejte poglavje 4.2).

Rezultati sekundarne analize, v kateri so uporabili podatke, pridobljene iz velike, multicentrične, randomizirane in nadzorovane študije, v kateri so preučevali stopnjo glomerulne filtracije (GFR) pri kritično bolnih bolnikih po dajanju pogosto uporabljenih antibiotikov kažejo, da je bila uporaba piperacilina/tazobaktama glede na ostale antibiotike povezana z nižjo stopnjo reverzibilnega izboljšanja glomerulne filtracije. V sekundarni analizi so ugotovili, da je pri teh bolnikih njuna uporaba povzročila zakasnjeno izboljšanje ledvične funkcije.

Sočasna uporaba piperacilina/tazobaktama z vankomicinom je lahko povezana s povečano pogostnostjo akutne poškodbe ledvic (glejte poglavje 4.5).

## **Natrij**

### Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g

To zdravilo vsebuje 108 mg natrija na vialo, kar je enako 5,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g

To zdravilo vsebuje 216 mg natrija na vialo, kar je enako 10,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Piperacilin je pri sočasni uporabi z vekuronijem povzročil podaljšanje nevro-muskularne blokade, dosežene z vekuronijem. Ker nedepolarizirajoči mišični relaksanti delujejo na podoben način, se predvideva, da se lahko nevro-muskularna blokada, dosežena s katerim koli nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom, ob prisotnosti piperacilina podaljša.

### Antikoagulanti

Pri sočasnem zdravljenju s heparinom, peroralnimi antikoagulanti ali z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na sistem koagulacije krvi, vključno z delovanjem trombocitov, je treba pogosteje izvajati ustrezne teste koagulacije in to redno spremljati.

### Metotreksat

Piperacilin lahko zmanjša izločanje metotreksata, zato je treba pri sočasnem zdravljenju spremljati koncentracijo metotreksata v serumu, da ne pride do toksičnosti.

### Probenecid

Kot pri drugih penicilinih se pri sočasni uporabi probenecida in piperacilina/tazobaktama podaljša razpolovni čas in zmanjša ledvični očistek piperacilina in tazobaktama, njune največje plazemske koncentracije pa se ne spremenijo.

### Aminoglikozidi

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in pri osebah z blago ali zmerno okvaro ledvic piperacilin sam ali v kombinaciji s tazobaktamom ni pomembneje spremenil farmakokinetike tobramicina. Tudi pri uporabi tobramicina se farmakokinetika piperacilina, tazobaktama in M1 presnovka ni pomembneje spremenila.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic piperacilin povzroči inaktivacijo tobramicina in gentamicina. Za podatke o uporabi kombinacije piperacilin/tazobaktam skupaj z aminoglikozidi glejte poglavje 6.2.

### Vankomicin

Študije so pokazale povečano pogostnost akutne poškodbe ledvic pri bolnikih, ki so sočasno prejeli piperacilin/tazobaktam in vankomicin, v primerjavi s samim vankomicinom (glejte poglavje 4.4). V nekaterih od teh študij so poročali, da je medsebojno delovanje odvisno od odmerka vankomicina. Farmakokinetičnih interakcij med piperacilinom/tazobaktamom in vankomicinom niso opazili.

### Vpliv na rezultate laboratorijskih preiskav

Kot pri uporabi drugih penicilinov lahko neencimske metode za določanje vrednosti glukoze v urinu dajo lažno pozitivne rezultate. Zato je treba pri zdravljenju s piperacilinom/tazobaktamom vrednosti glukoze v urinu ugotavljati s testi na osnovi encimske reakcije.

Številne kemijske metode za določanje proteinov v urinu lahko dajo lažno pozitivne rezultate. Uporaba zdravila ne vpliva na določanje proteinov s testnimi lističi.

Neposredni Coombsov test je lahko pozitiven.

Pri bolnikih, ki prejemajo piperacilin/tazobaktam, so lahko rezultati testa EIA Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* lažno pozitivni. Pri testu EIA Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* so poročali tudi o navzkrižni reakciji med ne-aspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami.

Pri bolnikih, ki prejemajo piperacilin/tazobaktam, je treba pozitivne rezultate omenjenih testov potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi piperacilina/tazobaktama pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razvoj, vendar pa pri odmerkih, toksičnih za mater, ni dokazov o teratogenih učinkih (glejte poglavje 5.3).

Piperacilin in tazobaktam prehajata skozi placento. Kombinacijo piperacilin/tazobaktam se med nosečnostjo lahko uporablja le, če je to nujno potrebno, torej če korist zdravljenja pretehta mogoče tveganje za nosečnico in zarodek.

##### Dojenje

Piperacilin se v majhnih koncentracijah izloča z materinim mlekom. Koncentracije tazobaktama v materinem mleku niso proučevali. Zdravilo se lahko med dojenjem uporablja le, če pričakovana korist zdravljenja prevlada nad možnimi tveganji za mater in otroka.

##### Plodnost

Študije plodnosti po intraperitonealni uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilina in tazobaktama pri podganah niso pokazale vplivov na plodnost ali parjenje (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinek je driska (pojavi se lahko pri 1 od 10 bolnikov).

Med najresnejšimi neželenimi učinki sta psevdomembranski kolitis in toksična epidermalna nekroliza, ki se lahko pojavita pri 1 do 10 od 10 000 bolnikov. Pogostnosti pancitopenije, anafilaktičnega šoka in Stevens-Johnsovega sindroma iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

V naslednji preglednici so neželeni učinki navedeni glede na organske sisteme in priporočene izraze po MedDRA. V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po izrazitosti, in sicer v padajočem vrstnem redu.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba s kandido*		psevdomembranski kolitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, anemija*	levkopenija	agranulocitoza	pancitopenija*, nevtropenija, hemolitična anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*

Bolezni imunskega sistema					anafilaktoidni šok*, anafilaktični šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktična reakcija*, preobčutljivost*
Presnovne in prehranske motnje			hipokaliemija		
Psihiatrične motnje		nespečnost			delirij*
Bolezni živčevja		glavobol	epileptični napad*		
Žilne bolezni			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, zardevanje		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				epistaksa	eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	driska	bolečina v trebuhu, bruhanje, zaprtje, navzea, dispepsija		stomatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					hepatitis*, zlatenica
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus	multiformni eritem*, urtikarija, makulopapulozni izpuščaj*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, eksfoliativni dermatitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*, akutni generalizirani pustulozni eksantem (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija		
Bolezni sečil					odpoved ledvic, tubulointersticijski nefritis*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, reakcija na mestu injiciranja	mrzlica		
Preiskave		zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze, zmanjšane vrednosti skupnih proteinov v krvi, zmanjšane	znižane vrednosti glukoze v krvi, zvišane vrednosti bilirubina v krvi, podaljšan protrombinski čas		podaljšan čas krvavitve, zvišane vrednosti gamaglutamil-transferaze

		vrednosti albumina v krvi, pozitiven neposredni Coombsov test, zvišane vrednosti kreatinina v krvi, zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišane vrednosti sečnine v krvi, podaljšan aktivirani parcialni trombotoplastinski čas			
--	--	---	--	--	--

\* Neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja.

Pri bolnikih s cistično fibrozo je bilo zdravljenje s piperacilinom povezano z večjo pogostnostjo zvišane telesne temperature in izpuščaja.

#### *Učinki razreda betalaktamskih antibiotikov*

Betalaktamski antibiotiki, vključno s piperacilinom/tazobaktamom, lahko povzročijo manifestacije encefalopatije in konvulzij (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

V obdobju trženja so poročali o primerih prevelikega odmerjanja piperacilina/tazobaktama. O večini teh dogodkov, vključno s navzeo, bruhanjem in drisko, so poročali tudi pri običajnem priporočenem odmerku. Pri intravenski uporabi odmerkov, večjih od priporočenih, se pri bolniku lahko pojavi nevromuskularna vzdražljivost ali konvulzije (še posebej pri bolnikih z odpovedjo ledvic).

### Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom prekiniti. Specifični antidot ni znan.

Uvesti je treba podporno in simptomatsko zdravljenje, v skladu s kliničnimi znaki pri bolniku.

Čezmerne koncentracije piperacilina ali tazobaktama v serumu je mogoče zmanjšati s hemodializo (glejte poglavje 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**



Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta; oznaka ATC: J01CR05.

#### Mehanizem delovanja

Piperacilin je širokospektralni plosintetični penicilin, ki deluje baktericidno tako, da zavira sintezo septuma in celične stene.

Tazobaktam je betalaktam, ki je strukturno podoben penicilinom. Je zaviralec številnih laktamaz beta, ki pogosto povzročajo odpornost proti penicilinom in cefalosporinom, vendar pa ne zavira encimov AmpC ali metalobetalaktamaz. Tazobaktam razširi antibiotični spekter piperacilina na številne bakterije, ki izločajo laktamaze beta in so tako odporne proti piperacilinu samemu.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Glavna farmakodinamična determinanta učinkovitosti piperacilina je čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo ( $t > \text{MIK}$ ).

#### Mehanizem odpornosti

Dva glavna mehanizma odpornosti proti piperacilinu/tazobaktamu sta:

- inaktivacija piperacilinske komponente z laktamazami beta, ki jih tazobaktam ne zavira: laktamaze beta molekulskega razreda B, C in D;
- sprememba proteinov, ki vežejo penicilin (PBP – penicillin-binding proteins), kar posledično zmanjša afiniteto piperacilina za tarčno molekulo v bakteriji.

Dodatno, pa lahko odpornost bakterij proti piperacilinu/tazobaktamu povzročijo ali k njej prispevajo tudi spremembe v prepustnosti bakterijske membrane ali ekspresija izločevalnih črpalk za več snovi, zlasti pri gramnegativnih bakterijah.

#### Mejne vrednosti

**EUCAST klinične mejne vrednosti MIK za piperacilin/tazobaktam (preglednica EUCAST kliničnih mejnih vrednosti, različica 12.0, veljavna od 1. 1. 2022). Za namene testiranja občutljivosti je koncentracija tazobaktama fiksna pri 4 mg/l.**

Patogen	Mejne vrednosti, povezane z vrsto ( $S \leq R >$ ), mg/l piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (prej <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 <sup>a</sup>
Vrste <i>Staphylococcus</i>	b
Vrste <i>Enterococcus</i>	c
<i>Streptococcus</i> skupin A, B, C in G	d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	e
Streptokoki skupine <i>Viridans</i>	f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	g
Vrste <i>Bacteroides</i> (z izjemo <i>B.thetaiotaomicron</i> )	8/8
Vrste <i>Prevotella</i>	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
Vrste <i>Vibrio</i>	1/1
Vrstno nespecifične (FK/FD) mejne vrednosti	8/16

<sup>a</sup> Za več zdravil je EUCAST uvedel mejne vrednosti, ki uvrščajo divje vrste mikroorganizmov (mikroorganizme brez fenotipsko zaznavnih pridobljenih mehanizmov odpornosti na zdravilo) v kategorijo »občutljiv, povečana izpostavljenost (I)« namesto »občutljiv, standardni režim odmerjanja (S)«. Mejne vrednosti za občutljivost teh kombinacij mikroorganizem-zdravilo so navedene naključno, kot mejne vrednosti izven razpona  $S \leq 0,001$  mg/l.

b	Večina stafilokokov proizvaja penicilinaze in nekateri so odporni na meticilin. Zaradi obeh mehanizmov so odporni na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisicilin, piperacilin in tikarcilin. Stafilokoke, za katere test pokaže občutljivost za benzilpenicilin in cefoksitin, se lahko poroča kot občutljive za vse peniciline. Stafilokoki, za katere test pokaže odpornost na benzilpenicilin, a občutljivost za cefoksitin, so občutljivi na kombinacije zaviralcev laktamaz beta, izoksazolilpeniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin in flukloksacilin) in nafcilin. Pri peroralni uporabi zdravil je potrebno paziti, da na mestu okužbe dosežemo zadostno izpostavljenost. Stafilokoki, za katere test pokaže odpornost na cefoksitin, so odporni na vse peniciline. <i>S. saprophyticus</i> , ki so občutljivi za ampicilin, so mecA-negativni in občutljivi za ampicilin, amoksisicilin in piperacilin (brez ali z zaviralcem laktamaz beta).
c	Občutljivost na ampicilin, amoksisicilin in piperacilin (z zaviralcem laktamaz beta in brez njega) lahko izhaja iz ampicilina. Odpornost na ampicilin je pri <i>E. faecalis</i> občasna (potrditi z MIK), pri <i>E. faecium</i> pa pogosta.
d	Na občutljivost streptokokov skupin A, B, C in G za penicilin se sklepa iz občutljivosti za benzilpenicilin, z izjemo fenoksimetilpenicilina in izoksazolilpenicilinov za streptokoke skupine B. Streptokoki skupin A, B, C in G ne proizvajajo laktamaz beta. Dodajanje zaviralca laktamaz beta nima klinične koristi.
e	Presejalni test z diskom z 1 µg oksacilina ali MIK testom z benzilpenicilinom se bo uporabljal za izključevanje mehanizmov odpornosti na betalaktam. Če je presejalni test negativen (območje zaviranja za oksacilin $\geq 20$ mm ali MIK za benzilpenicilin $\leq 0,06$ mg/l), lahko vse betalaktame, za katere so na voljo klinične mejne vrednosti, vključno s tistimi, označenimi z »Opomba«, poročamo kot občutljive brez nadaljnjega testiranja, razen cefaklora, ki ga moramo poročati kot »občutljiv, povečana izpostavljenost (I)«. <i>Streptococcus pneumoniae</i> ne proizvajajo laktamaz beta. Dodajanje zaviralca laktamaz beta nima klinične koristi. Na občutljivost se sklepa iz občutljivosti za ampicilin (MIK ali premer območja).
f	Na občutljivost izolatov, občutljivih za benzilpenicilin, se lahko sklepa iz občutljivosti za benzilpenicilin ali ampicilin. Na občutljivost izolatov, odpornih na benzilpenicilin, se lahko sklepa iz občutljivosti za ampicilin.
g	Na občutljivost se sklepa iz občutljivosti za amoksisicilin/klavulansko kislino.

### Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah razlikuje glede na zemljepisno lego in čas, zato je zaželeno, da se pridobi lokalne informacije o odpornosti še zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Kadar je lokalna prevalenca rezistence taka, da je uporaba učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je potrebno pridobiti strokovno mnenje.

<b>Skupine relevantnih vrst mikroorganizmov glede na občutljivost za piperacilin/tazobaktam</b>
<b>VRSTE, KI SO OBIČAJNO OBCUTLJIVE</b>
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (samo izolati, občutljivi na ampicilin ali penicilin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (samo izolati, občutljivi na meticilin) Vrste <i>Staphylococcus</i> , koagulazno negativni (samo izolati, občutljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoki skupine B) <sup>†</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoki skupine A) <sup>†</sup>
<u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> Vrste <i>Clostridium</i> Vrste <i>Eubacterium</i> Anaerobni grampozitivni koki <sup>††</sup>
<u>Anaerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> Vrste <i>Fusobacterium</i> Vrste <i>Porphyromonas</i> Vrste <i>Prevotella</i>
<b>VRSTE, PRI KATERIH LAHKO PRIDOBljena ODPORNOST PREDSTAVLJA TEŽAVO</b>
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u>

<i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup> Streptokoki skupine <i>Viridans</i> <sup>†</sup>
<u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> Vrste <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Vrsta <i>Serratia</i>
<b>NARAVNO ODPORNI ORGANIZMI</b>
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Vrste <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>†</sup> Streptokoki niso bakterije, ki proizvajajo laktamaze beta. Odpornost teh organizmov je posledica sprememb v proteinih, ki vežejo penicilin (PBS – penicillin-binding proteins), zato so občutljivi izolati občutljivi na sam piperacilin. O odpornosti na penicilin niso poročali pri <i>S. pyogenes</i> . <sup>††</sup> Vključno z <i>Anaerococcus</i> , <i>Finexgoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> in <i>Peptostreptococcus spp.</i>

### Preskušanje Merino (okužbe krvnega obtoka zaradi proizvajalcev ESBL)

V prospektivnem, neinferiornem, objavljenem randomiziranem kliničnem preskušanju s paralelnimi skupinami se definitivno (tj. na osnovi občutljivosti potrjeno in vitro) zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom, v primerjavi z meropenemom ni končalo z neinferiorno 30-dnevno smrtnostjo pri odraslih bolnikih z okužbami krvnega obtoka z na ceftriakson neobčutljivima *E. coli* ali *K. pneumoniae*.

Skupno 23 od 187 bolnikov (12,3 %), randomiziranih za piperacilin/tazobaktam, je izpolnilo primarni cilj smrtnost po 30 dneh, v primerjavi s 7 bolniki od 191 (3,7 %), randomiziranimi na meropenem (razlika tveganja, 8,6 % (1-stranski 97,5 % IZ – ∞ do 14,5 %); P = 0,90 za neinferiornost). Razlika ni izpolnila meje neinferiornosti 5 %.

Učinki so bili skladni v analizi populacije po protokolu, z 18 od 170 bolnikov (10,6 %), ki so izpolnili primarni cilj v skupini s piperacilinom/tazobaktamom, v primerjavi s 7 od 186 bolnikov (3,8 %) v skupini z meropenemom (razlika tveganja, 6,8 % (enostranski 97,5 % IZ – ∞ do 12,8 %); P = 0,76 za neinferiornost).

Klinična in mikrobiološka ločljivost (sekundarni cilj) do 4. dne se je pojavila pri 121 od 177 bolnikov (68,4 %) v skupini s piperacilinom/tazobaktamom, v primerjavi s 138 od 185 bolnikov (74,6 %), ki so bili randomizirani na meropenem (razlika tveganja, 6,2 % [95 % IZ – 15,5 do 3,1 %]; P = 0,19). Za sekundarne cilje so bili statistični testi dvostranski, za pomembno se je smatral P < 0,05.

V tem preskušanju je bilo ugotovljeno neravnovesje smrtnosti med skupinama v študiji. Domnevali so, da so bile smrti v skupini s piperacilinom/tazobaktamom bolj verjetno povezane s spremljajočimi boleznimi kot s sočasno okužbo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po aplikaciji odmerka 4 g/0,5 g v obliki 30-minutne intravenske infuzije je največja koncentracija piperacilina 298 µg/ml, največja koncentracija tazobaktama pa 34 µg/ml.

### Porazdelitev

Vezava piperacilina in tazobaktama na plazemske proteine je približno 30-odstotna. Piperacilin in tazobaktam pri vezavi na proteine ne vplivata drug na drugega. Vezava presnovka tazobaktama na proteine je zanemarljiva.

Porazdelitev piperacilina/tazobaktama v tkiva in telesne tekočine, vključno s črevesno sluznico, z žolčnikom, s pljuči, z žolčem in kostmi, je obsežna. Srednje tkivne koncentracije se običajno gibljejo v razponu od 50 do 100 % plazemske koncentracije. Pri bolnikih brez vnetja možganske ovojnice je porazdelitev v cerebrospinalno tekočino majhna, kot pri drugih penicilinih.

### Biotransformacija

Piperacilin se presnovi v mikrobiološko manj aktiven desetilni presnovek. Tazobaktam se presnovi v en sam presnovek, za katerega je bilo ugotovljeno, da je mikrobiološko neaktiven.

### Izločanje

Piperacilin in tazobaktam se izločata skozi ledvice z glomerularno filtracijo in s tubulno sekrecijo.

Piperacilin se izloča hitro v nespremenjeni obliki, pri čemer je v urinu mogoče zaslediti 68 % apliciranega odmerka. Tazobaktam in njegov presnovek se izločata predvsem z ledvično ekskrecijo, pri čemer se 80 % apliciranega odmerka izloči v nespremenjeni obliki, preostanek pa v obliki samostojnega presnovka. Piperacilin, tazobaktam in desetil piperacilin se izločajo z žolčem.

Pri zdravih osebah se je po uporabi enega ali večkratnih odmerkov piperacilina/tazobaktama plazemski razpolovni čas piperacilina in tazobaktama gibal v razponu od 0,7 do 1,2 ure. Na dolžino razpolovnega časa ni vplivala niti velikost odmerka niti trajanje infuzije. Z zmanjšanjem ledvičnega očistka se podaljša razpolovni čas izločanja tako piperacilina kot tazobaktama.

Tazobaktam nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko piperacilina. Videti je, da piperacilin rahlo zmanjša očistek tazobaktama.

### Posebne skupine bolnikov

V primerjavi z zdravimi osebami je pri bolnikih z jetrno cirozo razpolovni čas piperacilina daljši za približno 25 %, razpolovni čas tazobaktama pa za približno 18 %.

Z zmanjšanjem kreatininskega očistka se razpolovni čas piperacilina in tazobaktama daljša.

V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic je pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 20 ml/min, razpolovni čas piperacilina daljši za dvakrat, razpolovni čas tazobaktama pa za štirikrat.

Pri hemodializi se odstrani od 30 do 50 % piperacilina/tazobaktama, dodatnih 5 % odmerka tazobaktama pa se odstrani v obliki presnovka tazobaktama. Pri peritonealni dializi se odstrani približno 6 % odmerka piperacilina in 21 % odmerka tazobaktama, pri čemer se do 18 % odmerka tazobaktama odstrani v obliki presnovka tazobaktama.

### *Pediatrična populacija*

V populacijski farmakokinetični analizi je bil ocenjen očistek pri bolnikih, starih od 9 mesecev do 12 let, primerljiv z očistkom pri odraslih, s populacijsko srednjo vrednostjo (SE)

5,64 (0,34) ml/min/kg. Pri pediatrični populaciji, stari od 2 do 9 mesecev, je očistek piperacilina ocenjen na 80 % te vrednosti. Populacijska srednja vrednost (SE) volumna porazdelitve piperacilina je 0,243 (0,011) l/kg in ni odvisna od starosti.

### *Starejši bolniki*

V primerjavi z mlajšimi osebami je pri starostnikih srednji razpolovni čas piperacilina daljši za 32 %, srednji razpolovni čas tazobaktama pa za 55 %. Ta razlika je lahko posledica starostno pogojenih sprememb v kreatininskem očistku.

### *Rasa*

Pri zdravih prostovoljcih azijskega (n = 9) in kavkazijskega porekla (n = 9), ki so prejeli en odmerek 4 g/0,5 g, niso opazili razlik v farmakokinetiki piperacilina ali tazobaktama.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti s piperacilinom/tazobaktamom niso izvajali.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri podganah, po intraperitonealnem odmerjanju, pri uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilina/tazobaktama poročali o zmanjšanju števila mladičev v leglu in povečanju števila plodov z zakasnitvijo v osifikaciji in s spremembami reber, sočasno s toksičnostjo za mater. Pri tem ni prišlo do vpliva na plodnost generacije F1 in na razvoj zarodkov pri generacij F2.

Rezultati študije teratogenosti pri podganah in miših so po intravenskem odmerjanju tazobaktama ali kombinacije piperacilina/tazobaktama pokazali rahlo zmanjšanje telesne mase plodov pri odmerkih, toksičnih za mater, vendar pa niso pokazali teratogenih učinkov.

Pri podganah je pri intraperitonealnem odmerjanju poleg toksičnega vpliva na mater prišlo tudi do motenj v perinatalnem in postnatalnem razvoju (do zmanjšane telesne mase ploda, povečane umrljivosti mladičev in povečanega števila mrtvorjenih mladičev).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jih ni.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Kadar se piperacilin/tazobaktam uporablja skupaj z drugim antibiotikom (npr. aminoglikozidi), je treba zdravilo dati ločeno. Pri mešanju betalaktamskega antibiotika z aminoglikozidom *in vitro* lahko pride do znatne inaktivacije aminoglikozida.

Piperacilina/tazobaktama se zaradi kemične nestabilnosti ne sme uporabljati z raztopinami, ki vsebujejo samo natrijev hidrogenkarbonat.

Raztopina Ringerjevega laktata (Hartmannova raztopina) ni združljiva s piperacilinom/tazobaktamom.

Piperacilin/tazobaktam se ne sme dodajati izdelkom iz krvi ali hidrolizatam albumina.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

#### Rok uporabnosti po rekonstituciji v viali

Dokazali so 12-urno kemično in fizikalno stabilnost med uporabo pri 25 °C, pri 2–8 °C pa 48-urno stabilnost, če je raztopina rekonstituirana z enim od združljivim vehiklov za rekonstitucijo (glejte poglavje 6.6).

#### Rok uporabnosti po redčenju rekonstituirane raztopine

Dokazali so naslednjo kemično in fizikalno stabilnost razredčene rekonstituirane raztopine 12 ur pri 25 °C in 48 ur pri 2–8 °C pri redčenju z raztopino Ringerjevega acetata, 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, 50 mg/ml (5 %) glukoze, 50 mg/ml (5 %) glukoze v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida pri priporočenem volumnu redčenja za nadaljnje redčenje (glejte poglavje 6.6).

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. V normalnih razmerah naj zdravila ne bi

shranjevati dlje kot 12 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

##### Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g

Viala iz prozornega stekla z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto folijo z modro plastično zaporko.

##### Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g

Viala iz prozornega stekla z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto folijo z oranžno plastično zaporko.

Viale so vstavljene v zunanje škatle.

Velikosti pakiranja: 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucijo in redčenje je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Neuporabljeno raztopino zavržite.

##### Intravenska uporaba

Vsebino ene viala rekonstituirajte z volumnom vehikla, ki je prikazan v spodnji preglednici, pri tem pa uporabite enega od združljivih vehiklov za rekonstitucijo. Mešajte, dokler se ne raztopi. Pri neprekinjenem vrtenju pride do rekonstitucije običajno v 2 minutah (podrobnosti o rokovanju so navedene v nadaljevanju). Rekonstituirana raztopina je brezbarvna do rumenkasta.

Vsebina viala	Količina vehikla*, ki ga je treba dodati v vialo
2 g/0,25 g (2 g piperacilina in 0,25 g tazobaktama)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama)	20 ml

\* Združljivi vehikli za rekonstitucijo:

- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %),
- raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %),
- raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) in natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %),
- voda za injekcije<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Največja priporočena količina sterilne vode za injekcije na odmerek je 50 ml.

Rekonstituirano raztopino je treba iz viala izvleči z brizgo. Če je zdravilo rekonstituirano po navodilih, bo vsebina viala, izvlečena z brizgo, zagotovila navedeno količino piperacilina in tazobaktama.

Rekonstituirane raztopine je mogoče razredčiti na želeni volumen (npr. 50–150 ml) z eno od naslednjih združljivih raztopin:

- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %),

- raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %),
- raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) in natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %),
- raztopina Ringerjevega acetata.

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabiti se sme samo bistre raztopine brez vidnih delcev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E  
Rīga, LV-1057  
Latvija  
Tel.: +371 67083320  
E-pošta: kalceks@kalceks.lv

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/23/02992/001-004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. 5. 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 12. 2022