

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu ve formě sodné soli avibaktamu.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 131,2 mg aztreonamu a 43,7 mg avibaktamu (viz bod 6.6).

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička přípravku Emblaveo obsahuje přibližně 44,6 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až mírně nažloutlý lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Emblaveo je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých pacientů (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce (cIAI);
- nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (VAP);
- komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy.

Přípravek Emblaveo je také indikován k léčbě infekcí vyvolaných aerobními gramnegativními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými možnostmi léčby (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučené postupy pro správné používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se přípravek Emblaveo používat k léčbě infekcí vyvolaných aerobními gramnegativními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými možnostmi léčby pouze po konzultaci s lékařem s odpovídajícími zkušenostmi s vedením léčby infekčních onemocnění.

Dávkování

Dávka u dospělých s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min

V tabulce 1 je uvedena doporučená intravenózní dávka pro pacienty s clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min. Po jednorázové nasycovací dávce následují udržovací dávky počínaje dalším dávkovacím intervalem.

Tabulka 1. Doporučená intravenózní dávka podle typu infekce u dospělých pacientů s CrCl_a > 50 ml/min

| Typ infekce | Dávka aztreonamu-avibaktamu | | Doba podávání infuze | Dávkovací interval | Doba trvání léčby |
|--|-----------------------------|---------------|----------------------|--------------------|---|
| | Nasycovací | Udržovací | | | |
| cIAI ^b | 2 g / 0,67 g | 1,5 g / 0,5 g | 3 hodiny | Každých 6 hodin | 5–10 dní |
| HAP včetně VAP | 2 g / 0,67 g | 1,5 g / 0,5 g | 3 hodiny | Každých 6 hodin | 7–14 dní |
| cUTI včetně pyelonefritidy | 2 g / 0,67 g | 1,5 g / 0,5 g | 3 hodiny | Každých 6 hodin | 5–10 dní |
| Infekce vyvolané aerobními gramnegativními mikroorganismy u pacientů s omezenými možnostmi léčby | 2 g / 0,67 g | 1,5 g / 0,5 g | 3 hodiny | Každých 6 hodin | Doba trvání se liší podle místa infekce a může pokračovat po dobu až 14 dní |

a Vypočteno za použití vzorce podle Cockcrofta a Gaulta.

b Má se používat v kombinaci s metronidazolem, pokud je známo nebo existuje podezření, že se na infekčním procesu podílejí anaerobní patogeny.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování na základě věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovanou CrCl > 50 až ≤ 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování.

V tabulce 2 jsou uvedeny doporučené úpravy dávky u pacientů s odhadovanou clearance kreatininu ≤ 50 ml/min. Po jednorázové nasycovací dávce následují udržovací dávky počínaje další plánovanou dávkou.

Tabulka 2. Doporučené dávky u pacientů s odhadovanou CrCl ≤ 50 ml/min

| Odhadovaná CrCl (ml/min) ^a | Dávka aztreonamu/avibaktamu ^b | | Doba podávání infuze | Dávkovací interval |
|--|--|-------------------|----------------------|--------------------|
| | Nasycovací | Udržovací | | |
| > 30 až ≤ 50 | 2 g / 0,67 g | 0,75 g / 0,25 g | 3 hodiny | Každých 6 hodin |
| > 15 až ≤ 30 | 1,35 g / 0,45 g | 0,675 g / 0,225 g | 3 hodiny | Každých 8 hodin |
| ≤ 15 ml/min, na intermitentní hemodialýze ^{c,d} | 1 g / 0,33 g | 0,675 g / 0,225 g | 3 hodiny | Každých 12 hodin |

a Vypočteno za použití vzorce podle Cockcrofta a Gaulta.

b Doporučené dávky vycházejí z farmakokinetického (FK) modelování a simulace.

c Aztreonam i avibaktam jsou eliminovány hemodialýzou; ve dnech hemodialýzy se má přípravek Emblaveo podávat po absolvování hemodialýzy.

d Aztreonam/avibaktam se nemá používat u pacientů s CrCl ≤ 15 ml/min s výjimkou případů, kdy je zahájena hemodialýza nebo jiná forma náhrady funkce ledvin.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivé monitorování odhadované clearance kreatininu (viz body 4.4 a 5.2).

Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávkování u pacientů podstupujících jinou náhradu funkce ledvin, než je hemodialýza (např. kontinuální venovenózní hemofiltraci nebo peritoneální dialýzu). Pacienti podstupující kontinuální náhradu funkce ledvin (CRRT) potřebují vyšší dávku než pacienti na hemodialýze. U pacientů podstupujících kontinuální náhradu funkce ledvin má být dávka upravena na základě clearance CRRT (CLCRRT v ml/min).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Emblaveo u pediatrických pacientů ve věku < 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Emblaveo se podává intravenózní infuzí po dobu 3 hodin.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakékoli jiné beta-laktamového antibiotikum (např. peniciliny, cefalosporiny nebo karbapenemy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Před léčbou je třeba stanovit, zda má pacient v anamnéze hypersenzitivní reakce na aztreonam nebo jiné beta-laktamové antibiotikum. Emblaveo je kontraindikováno u pacientů, kteří mají v anamnéze závažné hypersenzitivní reakce na jakékoli beta-laktamové antibiotikum (viz bod 4.3). Kromě toho je třeba postupovat s opatrností při podávání aztreonamu/avibaktamu pacientům s anamnézou jakéhokoli jiného typu hypersenzitivní reakce na jiné beta-laktamové antibiotikum. V případě závažných hypersenzitivních reakcí musí být přípravek Emblaveo okamžitě vysazen a musí být zahájena odpovídající nouzová opatření.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se během léčby přípravkem Emblaveo doporučuje pečlivé monitorování. Aztreonam a avibaktam jsou eliminovány převážně ledvinami, a proto je třeba dávku snížit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin a ve spojitosti s předávkováním beta-laktamem bylo hlášeno několik případů neurologických následků při léčbě aztreonamem (např. encefalopatie, zmatenost, epilepsie, porucha vědomí, poruchy pohybu) (viz bod 4.9).

Souběžná léčba nefrotoxickými přípravky (např. aminoglykosidy) může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin. U pacientů s proměnlivou funkcí ledvin je třeba monitorovat CrCl a dávku přípravku Emblaveo náležitě upravit (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Při léčbě přípravkem Emblaveo byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů (viz bod 4.8). U pacientů s poruchou funkce jater se během léčby přípravkem Emblaveo doporučuje pečlivé monitorování.

Omezení klinických dat

Použití aztreonamu/avibaktamu k léčbě pacientů s cIAI, HAP včetně VAP a cUTI včetně pyelonefritidy vychází ze zkušeností s aztreonamem samotným, z farmakokinetických/farmakodynamických analýz aztreonamu/avibaktamu a z omezených údajů z randomizované klinické studie s 422 dospělými s cIAI nebo HAP/VAP.

Použití aztreonamu/avibaktamu k léčbě infekcí vyvolaných aerobními gramnegativními mikroorganismy u pacientů s omezenými možnostmi léčby vychází z farmakokinetické/farmakodynamické analýzy aztreonamu/avibaktamu a z omezených údajů z randomizované klinické studie s 422 dospělými s cIAI nebo HAP/VAP (z nichž 17 pacientů s karbapenem-rezistentními [meropenem-rezistentními] mikroorganismy bylo léčeno přípravkem Emblaveo) a randomizované klinické studie s 15 dospělými (z nichž 12 pacientů bylo léčeno přípravkem Emblaveo) se závažnými infekcemi vyvolanými gramnegativními bakteriemi produkujícími metalo-beta-laktamázu (MBL) (viz bod 5.1).

Spektrum účinnosti aztreonamu/avibaktamu

Aztreonam vykazuje nízkou nebo žádnou účinnost proti většině bakterií *Acinetobacter* spp., gram pozitivním mikroorganismům a anaerobům (viz body 4.2 a 5.1). Pokud je známo nebo existuje podezření, že se na infekčním procesu podílejí tyto patogeny, je třeba použít další antibakteriální léčivé přípravky.

Inhibiční spektrum avibaktamu zahrnuje řadu enzymů, které inaktivují aztreonam, včetně beta-laktamázu třídy A a beta-laktamázu třídy C podle Amblerovy klasifikace. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy) a není schopen inhibovat řadu enzymů třídy D. Aztreonam je obecně stabilní vůči hydrolýze enzymy třídy B (viz bod 5.1).

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides difficile*

Při léčbě aztreonamem byly hlášeny průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides (C.) difficile* (CDAD) a pseudomembranózní kolitida, jejichž závažnost se může pohybovat od mírné po život ohrožující. Tuto diagnózu je třeba vzít v úvahu u pacientů, u kterých se během podávání přípravku Emblaveo nebo poté vyskytne průjem (viz bod 4.8). Je třeba zvážit přerušování léčby přípravkem Emblaveo a podání specifické léčby infekce vyvolané bakterií *C. difficile*. Nemají se podávat léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Necitlivé mikroorganismy

Použití přípravku Emblaveo může vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů, což může vyžadovat přerušování léčby nebo jiná odpovídající opatření.

Prodloužení protrombinového času / zvýšená aktivita perorálních antikoagulancií

U pacientů dostávajících aztreonam bylo hlášeno prodloužení protrombinového času (viz bod 4.8). Pokud jsou souběžně předepsána perorální antikoagulantia, je třeba provádět odpovídající monitorování a pro zachování požadované úrovně antikoagulace může být nutná úprava jejich dávky.

Interference se sérologickými testy

Během léčby aztreonamem se může objevit přímý nebo nepřímý Coombsův test (přímý nebo nepřímý antiglobulinový test) pozitivní výsledek (viz bod 4.8).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 44,6 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který

činí 2 g sodíku.

Přípravek Emblaveo lze ředit za použití roztoků s obsahem sodíku (viz bod 6.6) a to je třeba zvážit ve vztahu k celkovému množství sodíku ze všech zdrojů, které bude pacientovi podáno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

In vitro jsou aztreonam a avibaktam substráty transportérů organických aniontů OAT1 a OAT3, což může přispívat k aktivnímu vychytávání z krevního kompartmentu, a tedy i k vylučování ledvinami. Probenecid (silný inhibitor OAT) inhibuje vychytávání avibaktamu o 56 % až 70 % *in vitro*, a proto při souběžném podávání má potenciál měnit eliminaci avibaktamu. Vzhledem k tomu, že nebyla provedena klinická studie interakcí aztreonamu/avibaktamu a probenecidu, souběžné podávání s probenecidem se nedoporučuje.

Aztreonam není metabolizován enzymy cytochromu P450. Avibaktam v klinicky relevantním rozsahu expozice neprokázal *in vitro* žádnou významnou inhibici enzymů cytochromu P450 ani žádnou indukci cytochromu P450. Avibaktam v klinicky relevantním rozsahu expozice neinhibuje *in vitro* hlavní renální a jaterní transportéry, a proto se potenciál k lékovým interakcím prostřednictvím těchto mechanismů považuje za nízký.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání aztreonamu nebo avibaktamu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie aztreonamu na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Studie avibaktamu na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu bez průkazu teratogenních účinků (viz bod 5.3).

Aztreonam/avibaktam se má v těhotenství používat pouze tehdy, když je to jasně indikováno a přínos pro matku převažuje nad rizikem pro dítě.

Kojení

Aztreonam se vylučuje do lidského mateřského mléka v koncentracích, které jsou nižší než 1 % koncentrací zjištěných ve stejné době v séru matky. Není známo, zda se avibaktam vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání aztreonamu/avibaktamu.

Fertilita

Data o účinku aztreonamu/avibaktamu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie s aztreonamem nebo avibaktamem na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky z hlediska fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky (např. závrať), které mohou mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčivého přípravku u pacientů léčených aztreonamem/avibaktamem (ATM-AVI) byly anemie (6,9 %), průjem (6,2 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT)

(6,2 %) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) (5,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u aztreonamu samotného a/nebo byly zjištěny během klinických hodnocení fáze 2 a fáze 3 s přípravkem Emblaveo (N = 305).

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů (SOC) a kategorií frekvence definovaných pomocí následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Frekvence nežádoucích účinků léčivého přípravku seřazené podle třídy orgánových systémů

| Třída orgánových systémů | Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ | Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ | Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ | Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit) |
|---|--|---|--|--|
| Infekce a infestace | | | Vulvovaginální kandidóza Vaginální infekce | Superinfekce |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Anemie Trombocytóza Trombocytopenie | Zvýšený počet eozinofilů Leukocytóza | Pancytopenie Neutropenie Prodloužený protrombinový čas Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas Pozitivní Coombsův test Pozitivní přímý Coombsův test Pozitivní nepřímý Coombsův test | |
| Poruchy imunitního systému | | Anafylaktická reakce Hypersenzitivita na lék | | |
| Psychiatrické poruchy | Stav zmatenosti | Insomnie | | |
| Poruchy nervového systému | Závrať | Encefalopatie Bolest hlavy | Záchvat křečí Parestezie | |

| Třída orgánových systémů | Časté ≥ 1/100 až < 1/10 | Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100 | Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000 | Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit) |
|--|---|---|---|--|
| | | Orální hypestezie Dysgeuzie | | |
| Poruchy oka | | | Diplopie | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | Vertigo Tinitus | |
| Srdeční poruchy | | Extrasystoly | | |
| Cévní poruchy | | Krvácení Hypotenze Zrudnutí | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | Bronchospasmus | Dyspnoe Sípot Kýchání Nazální kongesce | |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem Nauzea Zvracení Bolest břicha | Kolitida vyvolaná bakterií <i>Clostridium difficile</i> Gastrointestinální krvácení Ulcerace v ústní dutině | Pseudomembranózní kolitida Zápach z úst | |
| Poruchy jater a žlučových cest | Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšené hladiny aminotransferáz | Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi | Hepatitida Ikterus | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Vyrážka | Angioedém Toxická epidermální nekrolýza Exfoliativní dermatitida Erythema multiforme | | |

| Třída orgánových systémů | Časté ≥ 1/100 až < 1/10 | Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100 | Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000 | Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit) |
|--|---|---|-----------------------------------|--|
| | | Purpura Kopřivka Petechie Pruritus Hyperhidróza | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | Myalgie | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | Zvýšená hladina kreatininu v krvi | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | Citlivost prsů | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Flebitida Tromboflebitida Extravazace místa infuze Bolest v místě injekce Pyrexie | Diskomfort v oblasti hrudníku Astenie | Malátnost | |

Kounisův syndrom

Akutní koronární syndrom spojený s alergickou reakcí (Kounisův syndrom) byl hlášen u jiných beta-laktamových antibiotik.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování může vést k encefalopatii, zmatenosti, epilepsii, poruše vědomí a poruchám hybnosti zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

V případě potřeby lze aztreonam a avibaktam částečně eliminovat hemodialýzou.

V průběhu 4hodinové hemodialýzy se eliminuje 38 % dávky aztreonamu a 55 % dávky avibaktamu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná beta-laktamová antibiotika, monobaktamy, ATC kód: J01DF51

Mechanismus účinku

Aztreonam inhibuje syntézu peptidoglykanů ve stěně bakteriální buňky po navázání na proteiny vázající penicilin (PBP), což vede k lýze a zániku bakteriální buňky. Aztreonam je obecně stabilní vůči hydrolýze enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy).

Avibaktam je nebetalaktamový inhibitor beta-laktamázy, který působí tak, že vytváří kovalentní aditivní produkt s enzymem, který je stabilní vůči hydrolýze. Avibaktam inhibuje beta-laktamázy třídy A a třídy C podle Amblerovy klasifikace a některé enzymy třídy D, včetně beta-laktamáz s rozšířeným spektrem (ESBL), karbapenemáz *Klebsiella pneumoniae* (KPC) a karbapenemáz OXA-48, a enzymy AmpC. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B a není schopen inhibovat řadu enzymů třídy D.

Rezistence

Mechanismy bakteriální rezistence, které by potenciálně mohly ovlivnit aztreonam/avibaktam, zahrnují enzymy beta-laktamázy refrakterní k inhibici avibaktamem a schopné hydrolyzovat aztreonam, mutantní nebo získané PBP, sníženou permeabilitu vnější membrány pro obě sloučeniny a aktivní eflux obou sloučenin.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s jinými antibakteriálními látkami

Studie kombinací léčiv *in vitro* s aztreonamem/avibaktamem a amikacinem, ciprofloxacinem, kolistinem, daptomycinem, gentamicinem, levofloxacinem, linezolidem, metronidazolem, tigecyklinem, tobramycinem a vankomycinem neprokázaly žádnou synergii ani antagonismus.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti aztreonamu/avibaktamu tato interpretační kritéria minimální inhibiční koncentrace (MIC):

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Bylo prokázáno, že antimikrobiální aktivita aztreonamu proti specifickým patogenům nejlépe koreluje s procentem času koncentrace volného léčiva nad minimální inhibiční koncentrací aztreonamu/avibaktamu v průběhu intervalu dávkování (%fT > MIC aztreonamu-avibaktamu). Farmakokinetickým/farmakodynamickým (FK/FD) indexem avibaktamu je procento času koncentrace volného léčiva nad prahovou koncentrací v průběhu intervalu dávkování (%fT > C_T).

Antibakteriální aktivita proti specifickým patogenům

Studie *in vitro* naznačují, že následující patogeny budou citlivé na aztreonam/avibaktam, pokud nebudou přítomny získané mechanismy rezistence:

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

- *Citrobacter freundii* komplex
- *Citrobacter koseri*

- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae* komplex
- *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*

Studie *in vitro* naznačují, že následující druhy nejsou citlivé na aztreonam/avibaktam:

- *Acinetobacter* spp.
- Aerobní grampozitivní mikroorganismy
- Anaerobní mikroorganismy

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Emblaveo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekcí vyvolaných aerobními gramnegativními bakteriemi u pacientů s omezenými možnostmi léčby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

Geometrický průměr (CV%) maximální plazmatické koncentrace aztreonamu a avibaktamu v ustáleném stavu ($C_{max,ss}$) a plocha pod křivkou koncentrace v čase po dobu 24 hodin ($AUC_{24,ss}$) po opakovaných 3hodinových infuzích 1,5 g aztreonamu / 0,5 g avibaktamu podávaných každých 6 hodin pacientům z fáze 3, kteří měli normální funkci ledvin ($n = 127$), byly 54,2 mg/l (40,8), resp. 11,0 mg/l (44,9) a 833 mg*h/l (45,8), resp. 161 mg*h/l (47,5). Farmakokinetické parametry aztreonamu a avibaktamu po jednorázovém a opakovaném podání aztreonamu/avibaktamu v kombinaci byly obdobné jako farmakokinetické parametry zjištěné při podání aztreonamu nebo avibaktamu samotných.

Distribuce

Vazba avibaktamu a aztreonamu na lidský protein je nezávislá na koncentraci a nízká, přibližně 8 %, resp. 38 %. Distribuční objemy aztreonamu a avibaktamu v ustáleném stavu po opakovaných dávkách 1,5 g / 0,5 g aztreonamu/avibaktamu podávaných formou 3hodinových infuzí každých 6 hodin pacientům s komplikovanými intraabdominálními infekcemi byly srovnatelné, přibližně 20 l, resp. 24 l.

Aztreonam prostupuje placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

Průnik aztreonamu do tekutiny epitelální výstelky plic nebyl klinicky hodnocen; u intubovaných pacientů byl hlášen průměrný poměr koncentrace v bronchiálních sekretech ke koncentraci v séru 21 % až 60 % v době 2 až 8 hodin po jednorázové intravenózní dávce 2 g aztreonamu.

Avibaktam proniká do lidské bronchiální ELF v koncentracích odpovídajících přibližně 30 % koncentrace v plazmě a s profilem koncentrace v čase obdobným v tekutině epitelální výstelky i v plazmě. Avibaktam proniká do subkutánní tkáně v místě kožních infekcí, přičemž koncentrace v tkáni jsou přibližně stejné jako koncentrace volného léčiva v plazmě.

Průnik aztreonamu do intaktní hematoencefalické bariéry je omezený, což vede k nízkým hladinám aztreonamu v mozkomíšním moku, pokud není přítomen zánět; při meningitidě se však koncentrace v mozkomíšním moku zvyšují.

Biotransformace

Aztreonam není rozsáhle metabolizován. Hlavní metabolit je inaktivní a vzniká otevřením beta-laktamového kruhu v důsledku hydrolyzy. Údaje o vyloučených látkách naznačují, že přibližně 10 % dávky se vylučuje ve formě tohoto metabolitu. Nebyl pozorován žádný metabolismus avibaktamu v preparátech z lidských jater (mikrozomech a hepatocytech). Nezměněný avibaktam byl hlavní složkou související s léčivem v lidské plazmě a v moči po podání avibaktamu značeného [¹⁴C].

Eliminace

Terminální poločasy ($t_{1/2}$) aztreonamu i avibaktamu po intravenózním podání činí přibližně 2 až 3 hodiny.

Aztreonam se vylučuje aktivní tubulární sekrecí a glomerulární filtrací do moči. V moči bylo nalezeno přibližně 75 % až 80 % intravenózní nebo intramuskulární dávky. Radioaktivními složkami v moči byly nezměněný aztreonam (přibližně 65 % vyloučeno do 8 hodin), inaktivní produkt hydrolyzy beta-laktamového kruhu aztreonamu (přibližně 7 %) a neznámé metabolity (přibližně 3 %). Přibližně 12 % aztreonamu se vylučuje ve stolici.

Avibaktam se vylučuje v nezměněné formě do moči s renální clearance přibližně 158 ml/min, což kromě glomerulární filtrace vypovídá také o aktivní tubulární sekreci. Procento nezměněného léčiva vyloučeného v moči bylo nezávislé na podané dávce a dosahovalo 83,8 % až 100 % dávky avibaktamu v ustáleném stavu. Méně než 0,25 % avibaktamu se vylučuje ve stolici.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika aztreonamu a avibaktamu v hodnoceném dávkovém rozmezí (1 500 mg až 2 000 mg aztreonamu; 375 mg až 600 mg avibaktamu) je přibližně lineární. Po opakovaných intravenózních infuzích 1 500 mg / 500 mg aztreonamu/avibaktamu podávaných každých 6 hodin po dobu až 11 dní zdravým dospělým s normální funkcí ledvin nebyla pozorována žádná znatelná akumulace aztreonamu nebo avibaktamu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je eliminace aztreonamu a avibaktamu snižena. Průměrné zvýšení AUC avibaktamu je 2,6násobné u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (zde definovanou jako CrCl 50 až 79 ml/min); 3,8násobné u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (zde definovanou jako CrCl 30 až 49 ml/min); 7násobné u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min, nevyžadující dialýzu) a 19,5násobné u subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (zde definovanou jako CrCl > 80 ml/min). U pacientů s odhadovanou CrCl ≤ 50 ml/min je nutná úprava dávky, viz bod 4.2.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika avibaktamu u pacientů s poruchou funkce jater jakéhokoli stupně nebyla hodnocena. Zdá se, že aztreonam a avibaktam nejsou významně metabolizovány v játrech, a proto se neočekává, že by porucha funkce jater významně změnila systémovou clearance kterékoli z léčivých látek.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů je průměrný poločas eliminace jak aztreonamu, tak i avibaktamu zvýšený a plazmatická clearance snížena, což odpovídá snížení renální clearance aztreonamu a avibaktamu v souvislosti s věkem.

Pediatrická populace

Farmakokinetika aztreonamu/avibaktamu u pediatrických pacientů nebyla hodnocena.

Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Pohlaví ani rasa nemá významný vliv na farmakokinetiku aztreonamu/avibaktamu. V populační farmakokinetické analýze aztreonamu/avibaktamu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozicích u pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m² v porovnání s dospělými pacienty s BMI < 30 kg/m².

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aztreonam

Neklinické údaje týkající se aztreonamu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity s aztreonamem podávaným intravenózní cestou nebyly provedeny.

Avibaktam

Neklinické údaje o avibaktamu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity s avibaktamem nebyly provedeny.

Toxicita kombinace aztreonamu a avibaktamu

Toxikologická studie kombinovaného podání potkanům trvající 28 dní naznačila, že avibaktam při podávání v kombinaci nezměnil bezpečnostní profil aztreonamu.

Reprodukční toxicita

Studie aztreonamu na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky z hlediska fertility, těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje.

U březích králíků, kterým byl podáván avibaktam v dávkách 300 a 1 000 mg/kg/den, byla pozorována s dávkou související nižší průměrná hmotnost plodu a opožděná osifikace potenciálně související s maternální toxicitou. Plazmatické expoziční hladiny na úrovni NOAEL pro matku a plod (100 mg/kg/den) naznačují střední až nízké rozpětí bezpečnosti.

U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na embryofetální vývoj nebo fertilitu. Po podávání avibaktamu potkanům po dobu březosti a laktace nebyl pozorován žádný vliv na přežití, růst nebo vývoj mláďat; došlo však ke zvýšení incidence dilatace ledvinných pánviček a močovodů u méně než 10 % potkaních mláďat při expozici matek vyšší než nebo rovné přibližně 2,8násobku terapeutických expozic u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Suchý prášek

2 roky.

Po rekonstituci

Rekonstituovaný obsah injekční lahvičky se má použít do 30 minut k přípravě infuzního roztoku v infuzním vaku nebo zásobního roztoku, který zajistí příslušnou dávku aztreonamu/avibaktamu pro intravenózní infuzi.

Po naředění

Infuzní vaky

Pokud se intravenózní roztok připravuje za použití injekčního roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo Ringerova roztoku s laktátem, byla chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného k použití prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a poté na dobu až 12 hodin při teplotě až do 30 °C.

Pokud se intravenózní roztok připravuje za použití injekčního roztoku glukózy (5%), byla chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného k použití prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a poté na dobu až 6 hodin při teplotě až do 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska se má léčivý přípravek použít okamžitě, pokud rekonstituce a ředění nebyly provedeny za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku připraveného k použití jsou v odpovědnosti uživatele a nesmí překročit dobu a podmínky uvedené výše.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I o objemu 30 ml s pryžovou (chlorbutylovou) zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím krytem.

Léčivý přípravek se dodává v baleních po 10 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek se musí před použitím rekonstituovat za použití sterilní vody pro injekci a výsledný koncentrát se poté musí okamžitě naředit. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý až žlutý roztok a neobsahuje viditelné částice.

Při přípravě roztoku a jeho podávání je třeba používat standardní aseptické postupy. Dávky musí být připraveny v infuzním vaku odpovídající velikosti.

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice.

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Celkový časový interval mezi zahájením rekonstituce a dokončením přípravy intravenózní infuze nemá překročit 30 minut.

Přípravek Emblaveo (aztreonam/avibaktam) je kombinovaný přípravek; jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu ve fixním poměru 3 : 1.

Pokyny pro přípravu dávek pro dospělé, v INFUZNÍM VAKU:

POZNÁMKA: Následující postup popisuje kroky k přípravě infuzního roztoku s konečnou koncentrací **aztreonamu 1,5–40 mg/ml** a **avibaktamu 0,50–13,3 mg/ml**. Před zahájením těchto kroků je třeba provést všechny výpočty.

1. Připravte **rekonstituovaný roztok** (koncentrace aztreonamu **131,2 mg/ml** a koncentrace avibaktamu **43,7 mg/ml**):
 - a) Zaveďte jehlu skrz zátku injekční lahvičky a injikujte 10 ml sterilní vody pro injekci.
 - b) Vytáhněte jehlu a injekční lahvičku jemně protřepejte, aby vznikl čirý, bezbarvý až žlutý roztok bez viditelných částic.
2. Připravte **konečný infuzní roztok** (konečná koncentrace aztreonamu musí být **1,5–40 mg/ml** a avibaktamu **0,50–13,3 mg/ml**):

Infuzní vak: Rekonstituovaný roztok dále nařed'te přenesením správně vypočteného objemu rekonstituovaného roztoku do infuzního vaku, který obsahuje kterýkoli z následujících roztoků: injekční roztok chloridu sodného (0,9%), injekční roztok glukózy (5%), nebo Ringerův roztok s laktátem.

Viz tabulka 4 níže.

Tabulka 4. Příprava dávek přípravku Emblaveo pro dospělé, v INFUZNÍM VAKU

| Celková dávka (aztreonam/avibaktam) | Objem, který je třeba odebrat z injekční lahvičky (injekčních lahviček) po rekonstituci | Konečný objem po naředění v infuzním vaku^{a,b} |
|--|---|---|
| 2 000 mg / 667 mg | 15,2 ml | 50 ml až 250 ml |
| 1 500 mg / 500 mg | 11,4 ml | 50 ml až 250 ml |
| 1 350 mg / 450 mg | 10,3 ml | 50 ml až 250 ml |
| 750 mg / 250 mg | 5,7 ml | 50 ml až 250 ml |
| 675 mg / 225 mg | 5,1 ml | 50 ml až 250 ml |
| Všechny ostatní dávky | Objem (ml) vypočtený na základě požadované dávky: dávka (mg aztreonamu) ÷ 131,2 mg/ml aztreonamu nebo dávka (mg avibaktamu) ÷ 43,7 mg/ml avibaktamu | Objem (ml) se bude lišit podle dostupných velikostí infuzního vaku a preferované konečné koncentrace. (Musí být 1,5–40 mg/ml aztreonamu a 0,50–13,3 mg/ml avibaktamu.) |

- a Nařed'te na konečnou koncentraci aztreonamu 1,5–40 mg/ml (konečnou koncentraci avibaktamu 0,50–13,3 mg/ml) pro dosažení stability přípravku připraveného k použití na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, poté na dobu až 12 hodin při teplotě až do 30 °C v případě infuzních vaků obsahujících injekční roztok chloridu sodného (0,9%) nebo Ringerův roztok s laktátem.
- b Nařed'te na konečnou koncentraci aztreonamu 1,5–40 mg/ml (konečnou koncentraci avibaktamu 0,50–13,3 mg/ml) k dosažení stability přípravku připraveného k použití na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, poté na dobu až 6 hodin při teplotě až do 30 °C v případě infuzních vaků obsahujících injekční roztok glukózy (5%).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1808/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské

agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
aztreonam/avibaktam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu ve formě sodné soli avibaktamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje arginin a sodík.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Injekční lahvička k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti rekonstituovaného a naředěného léku viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1808/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prášek pro koncentrát
aztreonam/avibaktam
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok aztreonam/avibaktam

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Emblaveo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Emblaveo podán
3. Jak se přípravek Emblaveo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Emblaveo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Emblaveo a k čemu se používá

Co je přípravek Emblaveo

Přípravek Emblaveo je antibiotikum, které obsahuje dvě léčivé látky, aztreonam a avibaktam.

- Aztreonam patří do skupiny antibiotik zvaných „monobaktamy“. Dokáže usmrtit určité typy bakterií (takzvané gramnegativní bakterie).
- Avibaktam je „inhibitor beta-laktamáz“, který pomáhá usmrtit některé bakterie, které samotný aztreonam usmrtit nedokáže.

K čemu se přípravek Emblaveo používá

Přípravek Emblaveo se používá u dospělých k léčbě:

- komplikovaných bakteriálních infekcí břicha (žaludku a střev), kde se infekce rozšířila do břišní dutiny;
- nozokomiální pneumonie (bakteriální infekce plic, kterou se pacient nakazí v nemocnici), včetně pneumonie ventilovaných nemocných (pneumonie, která se rozvine u pacientů připojených k přístroji zvanému ventilátor, který jim pomáhá dýchat);
- komplikované (obtěžně léčitelné, protože se rozšířily do jiných částí těla nebo má pacient jiná onemocnění) infekce močových cest, včetně pyelonefritidy (infekce ledvin);
- infekcí vyvolaných gramnegativními bakteriemi, které jiná antibiotika nemusí být schopna usmrtit.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Emblaveo podán

Nesmíte dostávat přípravek Emblaveo, jestliže:

- jste alergický(á) na aztreonam, avibaktam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jste někdy prodělal(a) závažnou alergickou reakci (otok obličeje, rukou, nohou, rtů, jazyka nebo hrdla; nebo obtíže při polykání nebo dýchání; nebo závažnou kožní reakci) na jiná antibiotika, která patří do skupin penicilinů, cefalosporinů nebo karbapenemů.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Emblaveo se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy prodělal(a) jakoukoli alergickou reakci (i když šlo pouze o kožní vyrážku) na jiná antibiotika. Známky alergické reakce zahrnují svědění, vyrážku na kůži nebo obtíže s dýcháním;
- máte problémy s ledvinami nebo užíváte léčivé přípravky, které mají vliv na funkci ledvin, jako jsou jiná antibiotika známá jako aminoglykosidy (streptomycin, neomycin, gentamicin). Pokud máte poškozenou funkci ledvin, lékař Vám může podat nižší dávku přípravku Emblaveo a může chtít během léčby provádět pravidelné krevní testy ke kontrole funkce ledvin. Kromě toho, pokud nebude dávka snížena, může u Vás kvůli zvýšeným hladinám přípravku Emblaveo v krvi existovat vyšší riziko rozvinutí závažných nežádoucích účinků, které mají vliv na nervový systém, jako je encefalopatie (porucha mozku, která může být způsobena onemocněním, zraněním, léky nebo chemikáliemi). Příznaky encefalopatie zahrnují zmatenost, záchvaty a změněnou mentální funkci [viz bod 3: Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Emblaveo, než mělo být];
- jestliže máte jakékoli problémy s játry. Lékař může chtít během léčby provádět pravidelné krevní testy ke kontrole funkce jater, protože při léčbě přípravkem Emblaveo byla pozorována zvýšení hladin jaterních enzymů;
- užíváte léčivé přípravky známé jako antikoagulantia (léčiva, která brání srážení krve). Přípravek Emblaveo může mít vliv na srážení krve. Lékař u Vás bude sledovat hladiny v krvi, aby kontroloval, zda je u Vás během léčby přípravkem Emblaveo potřeba změnit dávku antikoagulantia.

Poradte se se svým lékařem, jestliže po zahájení léčby přípravkem Emblaveo zaznamenáte:

- závažný, dlouhotrvající nebo krvavý průjem. To může být známkou zánětu tlustého střeva. Může být nezbytné přerušit léčbu přípravkem Emblaveo a zahájit specifickou léčbu průjmu (viz bod 4: Možné nežádoucí účinky).
- jiné infekce. Existuje malá pravděpodobnost, že byste mohl(a) během léčby nebo po léčbě přípravkem Emblaveo dostat jinou infekci způsobenou jinou bakterií.

Laboratorní testy

Jestliže máte podstoupit jakékoli testy, sdělte svému lékaři, že dostáváte přípravek Emblaveo. Je to z toho důvodu, že v testu zvaném přímý nebo nepřímý Coombsův test můžete mít abnormální výsledky. Tento test zjišťuje protilátky, které bojují proti červeným krvinkám.

Děti a dospívající

Přípravek Emblaveo se nemá používat u dětských a dospívajících pacientů mladších 18 let. Není totiž známo, zda je použití přípravku v této věkové skupině bezpečné.

Další léčivé přípravky a přípravek Emblaveo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Před použitím přípravku Emblaveo se poradte se svým lékařem, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:

- lék k léčbě dny zvaný probenecid.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Tento přípravek může být škodlivý pro Vaše nenarozené dítě. Smí se v těhotenství používat pouze tehdy, když to lékař považuje za nezbytné a přínos pro matku převažuje nad rizikem pro dítě.

Tento léčivý přípravek může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte, je nutno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku rozhodnout, zda se má přerušit kojení, nebo ukončit podávání tohoto přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Emblaveo může způsobit nežádoucí účinky, jako je závrať, které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Neříďte ani neobsluhujte nástroje nebo stroje, pokud zaznamenáte nežádoucí účinky, jako je závrať (viz bod 4: Možné nežádoucí účinky).

Přípravek Emblaveo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 44,6 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 2,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Emblaveo používá

Přípravek Emblaveo Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Kolik přípravku se používá

Přípravek Emblaveo se podává infuzí přímo do žíly („kapačkou“). Obvyklá dávka přípravku je jedna injekční lahvička (obsahující 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu) každých 6 hodin. První dávka je vyšší (2 g aztreonamu a 0,67 g avibaktamu). Infuze bude trvat 3 hodiny. Léčebný cyklus obvykle trvá od 5 až do 14 dní v závislosti na tom, jaký typ infekce máte a jak reagujete na léčbu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Jestliže máte problémy s ledvinami, může Vám lékař snížit dávku a prodloužit dobu mezi dávkami. Je to z toho důvodu, že přípravek Emblaveo se z těla vylučuje ledvinami. Pokud máte poruchu funkce ledvin, může být hladina přípravku Emblaveo v krvi vyšší.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Emblaveo, než mělo být

Přípravek Emblaveo Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, takže je nepravděpodobné, že Vám bude podáno příliš mnoho léčivého přípravku. Pokud však budete mít nežádoucí účinky nebo se budete domnívat, že Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Emblaveo, sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře. Musíte informovat svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne zmatenost, změna duševního stavu, poruchy hybnosti nebo záchvat křečí.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Emblaveo

Jestliže se domníváte, že jste vynechal(a) dávku, sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Ihned informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – je možné, že budete potřebovat neodkladné lékařské ošetření:

- Otok obličeje, rtů, očí, jazyka a/nebo hrdla, kopřivka a obtíže s polykáním nebo dýcháním. Mohou to být známky alergické reakce nebo angioedému, což může být život ohrožující.
- Těžký, přetrvávající nebo krvavý průjem (který může být spojený s bolestí břicha nebo horečkou). Ten se může vyskytnout během léčby nebo po léčbě antibiotiky a může být známkou závažného zánětu střev. Pokud k tomu dojde, neužívejte léky, které zastavují nebo zpomalují vyprazdňování střev.

- Náhlý nástup závažné vyrážky nebo puchýřů či olupování kůže, případně provázený vysokou horečkou nebo bolestí kloubů (mohou to být známky závažnějších zdravotních stavů, jako jsou toxická epidermální nekrolýza, exfoliativní dermatitida, erythema multiforme).

Tyto závažné nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Snížení počtu červených krvinek – zjištěno v krevních testech
- Změna počtu krevních destiček – zjištěno v krevních testech
- Zmatenost
- Závrať
- Průjem
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Bolest břicha
- Zvýšení hladin určitých jaterních enzymů zjištěno v krevních testech
- Vyrážka
- Zánět žíly
- Zánět žíly spojený s krevní sraženinou
- Bolest nebo otok v místě podání infuze
- Horečka

Méně časté: (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (zvaných „eozinofily“) – zjištěno v krevních testech
- Obtíže s usínáním a spánkem
- Encefalopatie (onemocnění, které postihuje mozek a způsobuje změnu duševního stavu a zmatenost)
- Bolest hlavy
- Snížené vnímání dotyku, bolesti a teploty v ústech
- Porucha chuti
- Mimořádné srdeční stahy
- Krvácení
- Snížený krevní tlak
- Zrudnutí obličeje
- Nadměrné stažení svalstva dýchacích cest způsobující ztížené dýchání
- Krvácení do žaludku a střev
- Vředy v ústech
- Zvýšení hladin některých látek v krvi (gamaglutamyltransferázy, alkalické fosfatázy v krvi, kreatininu)
- Svědění
- Fialové skvrny připomínající modřiny, malé červené skvrnky
- Nadměrné pocení
- Bolest na hrudi
- Slabost

Vzácné: (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Plísňové infekce vagíny
- Nízké hladiny krvinek a krevních destiček
- Významné snížení počtu typu bílých krvinek (zvaných „neutrofilů“), které slouží k boji proti infekcím – zjištěno v krevních testech
- Prodloužení doby, než přestane krvácet řezná rána

- Spontánní tvoření modřin
- Abnormální výsledek testu zvaného přímý nebo nepřímý Coombsův test. Tento test zjišťuje protilátky, které bojují proti červeným krvinkám.
- Záchvat křečí
- Pocity, jako jsou necitlivost, mravenčení, brnění
- Dvojité vidění
- Pocit otáčení
- Ušní šelest
- Ztížené dýchání
- Abnormální dýchací šelesty (sípot)
- Kýchání
- Ucpaný nos (zduření nosní sliznice)
- Zápach z úst
- Zánět jater
- Zežloutnutí kůže a očního bělma
- Bolest svalů
- Citlivost prsů
- Stav, kdy se člověk celkově necítí dobře

Není známo: (nelze z dostupných údajů určit)

- Superinfekce (nová infekce, která se vyskytne po zahájení léčby současné infekce)

Náhlá bolest na hrudi, která může být známkou potenciálně závažné alergické reakce zvané Kounisův syndrom, byla zaznamenána u jiných léků stejného typu. Pokud k ní dojde, ihned to sdělte lékaři nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Emblaveo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Emblaveo obsahuje

Léčivými látkami jsou aztreonam a avibaktam. Jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu ve formě sodné soli avibaktamu (viz bod 2: Přípravek Emblaveo obsahuje sodík).

- Další složkou je arginin.

Jak přípravek Emblaveo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Emblaveo je bílý až mírně nažloutlý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím krytem. Je dostupný v baleních obsahujících 10 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné údaje o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Než přípravek předepíšete, přečtěte si prosím souhrn údajů o přípravku.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou injekčního roztoku chloridu sodného (0,9%), injekčního roztoku glukózy (5%) nebo Ringerova roztoku s laktátem, jak je uvedeno níže.

Prášek se musí před použitím rekonstituovat za použití sterilní vody pro injekci a výsledný koncentrát se poté musí okamžitě naředit. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý až žlutý roztok a neobsahuje viditelné částice.

Přípravek Emblaveo (aztreonam/avibaktam) je kombinovaný přípravek; jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu ve fixním poměru 3:1.

Při přípravě roztoku a podávání přípravku je třeba používat standardní aseptické postupy. Dávky musí být připraveny v infuzním vaku odpovídající velikosti.

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice.

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Celkový časový interval mezi zahájením rekonstituce a dokončením přípravy intravenózní infuze nemá překročit 30 minut.

Pokyny pro přípravu dávek pro dospělé, v INFUZNÍM VAKU:

POZNÁMKA: Následující postup popisuje kroky k přípravě infuzního roztoku s konečnou koncentrací **aztreonamu 1,5–40 mg/ml** a **avibaktamu 0,50–13,3 mg/ml**. Před zahájením těchto kroků je třeba provést všechny výpočty.

1. Připravte **rekonstituovaný roztok** (koncentrace aztreonamu **131,2 mg/ml** a koncentrace avibaktamu **43,7 mg/ml**):
 - a) Zaveďte jehlu skrz zátku injekční lahvičky a injikujte 10 ml sterilní vody pro injekci.
 - b) Vytáhněte jehlu a injekční lahvičku jemně protřepejte, aby vznikl čirý, bezbarvý až žlutý roztok bez viditelných částic.
2. Připravte **konečný infuzní roztok** (konečná koncentrace aztreonamu musí být **1,5–40 mg/ml** a avibaktamu **0,50–13,3 mg/ml**):

Infuzní vak: Rekonstituovaný roztok dále nařed'te přenesením správně vypočteného objemu rekonstituovaného roztoku do infuzního vaku, který obsahuje kterýkoli z následujících roztoků: injekční roztok chloridu sodného (0,9%), injekční roztok glukózy (5%), nebo Ringerův roztok s laktátem.

Viz tabulka 1 níže.

Tabulka 1: Příprava dávek přípravku Emblaveo pro dospělé, v INFUZNÍM VAKU

| Celková dávka (aztreonam/avibaktam) | Objem, který je třeba odebrat z injekční lahvičky (injekčních lahviček) po rekonstituci | Konečný objem po naředění v infuzním vaku ^{1,2} |
|-------------------------------------|--|--|
| 2 000 mg / 667 mg | 15,2 ml | 50 ml až 250 ml |
| 1 500 mg / 500 mg | 11,4 ml | 50 ml až 250 ml |
| 1 350 mg / 450 mg | 10,3 ml | 50 ml až 250 ml |
| 750 mg / 250 mg | 5,7 ml | 50 ml až 250 ml |
| 675 mg / 225 mg | 5,1 ml | 50 ml až 250 ml |
| Všechny ostatní dávky | Objem (ml) vypočtený na základě požadované dávky: $\text{dávka (mg aztreonamu)} \div \mathbf{131,2 \text{ mg/ml aztreonamu}}$ <p style="text-align: center;">nebo</p> $\text{dávka (mg avibaktamu)} \div \mathbf{43,7 \text{ mg/ml avibaktamu}}$ | Objem (ml) se bude lišit podle dostupných velikostí infuzního vaku a preferované konečné koncentrace. (Musí být 1,5–40 mg/ml aztreonamu a 0,50–13,3 mg/ml avibaktamu.) |

1 Nařed'te na konečnou koncentraci aztreonamu 1,5–40 mg/ml (konečnou koncentraci avibaktamu 0,50–13,3 mg/ml) pro dosažení stability přípravku připraveného k použití na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, poté na dobu až 12 hodin při teplotě až do 30 °C v případě infuzních vaků obsahujících injekční roztok chloridu sodného (0,9%) nebo Ringerův roztok s laktátem.

- 2 Nařed'te na konečnou koncentraci aztreonamu 1,5–40 mg/ml (konečnou koncentraci avibaktamu 0,50–13,3 mg/ml) k dosažení stability přípravku připraveného k použití na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, poté na dobu až 6 hodin při teplotě až do 30 °C v případě infuzních vaků obsahujících injekční roztok glukózy (5%).

Z mikrobiologického hlediska se má léčivý přípravek použít okamžitě, pokud rekonstituce a ředění nebyly provedeny za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku připraveného k použití jsou v odpovědnosti uživatele a nesmí překročit dobu a podmínky uvedené výše.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.