

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 1,5 g aztreonam og avibactamnatrium svarende til 0,5 g avibactam.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 131,2 mg aztreonam og 43,7 mg avibactam (se pkt. 6.6).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Emblaveo indeholder ca. 44,6 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvid til let gul frysetørret masse.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Emblaveo er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne patienter (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Komliceret intraabdominal infektion (cIAI)
- Hospitalserhvervet pneumoni (HAP), inklusive ventilator-associeret pneumoni (VAP)
- Komliceret urinvejsinfektion (cUTI), herunder pyelonefrit

Emblaveo er desuden indiceret til behandling af infektioner, der skyldes aerobe gramnegative organismer, hos voksne patienter, hvor der er begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Det anbefales, at Emblaveo kun anvendes til at behandle infektioner, som skyldes aerobe gramnegative organismer, hos voksne patienter, hvor der er begrænsede behandlingsmuligheder, efter konsultation med en læge med passende erfaring i behandling af infektionssygdomme.

Dosering

Dosering til voksne med estimeret kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min

Tabel 1 viser den anbefalede intravenøse dosis til patienter med kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min. En enkelt støddosis efterfølges af vedligeholdelsesdoser ved næste doseringsinterval.

Tabel 1. Anbefalet intravenøs dosis efter infektionstype hos voksne patienter med CrCLa > 50 ml/min

Infektionstype	Dosis af aztreonam-avibactam		Infusionstid	Doseringsinterval	Behandlingsvarighed
	Støddosis	Vedligeholdelse			
cIAI ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timer	Hver 6. time	5-10 dage
HAP, inklusive VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timer	Hver 6. time	7-14 dage
cUTI, herunder pyelonefrit	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timer	Hver 6. time	5-10 dage
Infektioner, der skyldes aerobe gramnegative organismer, hos patienter, hvor der er begrænsede behandlingsmuligheder	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timer	Hver 6. time	Varighed i overensstemmelse med infektionens placering; kan fortsætte i op til 14 dage

a Beregnet vha. Cockcroft-Gault-formlen.

b Skal anvendes i kombination med metronidazol, når det er kendt eller der er formodning om, at anaerobe patogener bidrager til infektionsprocessen.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter baseret på alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (estimeret CrCL > 50 til ≤ 80 ml/min).

Tabel 2 viser de anbefalede dosisjusteringer hos patienter med estimeret kreatininclearance ≤ 50 ml/min. En enkelt støddosis efterfølges af vedligeholdelsesdoser ved næste doseringsinterval.

Tabel 2. Anbefalede doser til patienter med estimeret CrCL ≤ 50 ml/min

Estimeret CrCL (ml/min) ^a	Dosis af aztreonam-avibactam ^b		Infusionstid	Doseringsinterval
	Støddosis	Vedligeholdelse		
> 30 til ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 timer	Hver 6. time
> 15 til ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 timer	Hver 8. time
≤ 15 ml/min, i intermitterende hæmodialyse ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 timer	Hver 12. time

a Beregnet vha. Cockcroft-Gault-formlen.

b Dosisanbefalingerne er baseret på farmakokinetisk modellering og simulation.

c Både aztreonam og avibactam fjernes ved hæmodialyse. På dage med hæmodialyse skal Emblaveo administreres efter hæmodialysesessionen.

d Aztreonam-avibactam må ikke anvendes hos patienter med CrCl ≤ 15 ml/min, medmindre der iværksættes hæmodialyse eller en anden form for renal erstatningsterapi.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion tilrådes tæt overvågning af estimeret kreatininclearance (se pkt. 4.4 og 5.2).

De foreliggende data er utilstrækkelige til, at der kan gives anbefalinger vedrørende dosisjustering hos patienter i anden renal erstatningsterapi end hæmodialyse (fx kontinuerlig venovenøs hæmofiltration eller peritoneal dialyse). Der kræves en højere dosis til patienter i kontinuerlig renal erstatningsterapi (CRRT) i forhold til patienter i hæmodialyse. Hos patienter i kontinuerlig renal erstatningsterapi skal dosis justeres i henhold til CRRT-clearance (CLCRRT i ml/min).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Emblaveos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Emblaveo administreres via intravenøs infusion over 3 timer.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær overfølsomhed (fx anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for en hvilken som helst anden type af β -laktamantibiotika (fx penicilliner, cefalosporiner eller carbapenemer).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Inden behandling skal det fastslås, om patienten tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner over for aztreonam eller andre β -laktamantibiotika. Emblaveo er kontraindiceret hos patienter, som tidligere har haft alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for andre β -laktamantibiotika (se pkt. 4.3). Desuden skal der udvises forsigtighed ved administration af aztreonam/avibactam til patienter, der tidligere har haft en hvilken som helst anden type af overfølsomhedsreaktion over for andre β -laktamantibiotika. I tilfælde af svære overfølsomhedsreaktioner skal Emblaveo straks seponeres og passende akutforanstaltninger iværksættes.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion anbefales tæt overvågning under behandling med Emblaveo. Aztreonam og avibactam elimineres fortrinsvis via nyrerne, og derfor skal dosis reduceres i overensstemmelse med graden af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Der er blevet indberettet tilfælde af neurologisk sequelae for aztreonam (fx encefalopati, konfusion, epilepsi, svækket bevidsthed, bevægelsesforstyrrelser) hos patienter med nedsat nyrefunktion og i forbindelse med overdosering af β -laktam (se pkt. 4.9).

Samtidig behandling med nefrotoksiske produkter (fx aminoglycosider) kan påvirke nyrefunktionen negativt. CrCL skal overvåges hos patienter med forandringer i nyrefunktionen, og dosis af Emblaveo skal tilpasses i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der er observeret forhøjede leverenzzymer ved behandling med Emblaveo (se pkt. 4.8). Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales tæt overvågning under behandling med Emblaveo.

Begrænsninger af de kliniske data

Anvendelse af aztreonam-avibactam til behandling af patienter med cIAI, HAP inklusive VAP og cUTI inklusive pyelonefrit er baseret på erfaringer med aztreonam alene, farmakokinetiske-

farmakodynamiske analyser af aztreonam-avibactam samt begrænsede data fra det randomiserede kliniske forsøg med 422 voksne med cIAI eller HAP/VAP.

Anvendelse af aztreonam-avibactam til behandling af infektioner, der skyldes aerobe gramnegative organismer, hos patienter, hvor der er begrænsede behandlingsmuligheder, er baseret på farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse af aztreonam-avibactam, på begrænsede data fra det randomiserede kliniske forsøg med 422 voksne med cIAI eller HAP/VAP (hvoraf 17 patienter med carbapenem-resistente (meropenem-resistente) organismer blev behandlet med Emblaveo) samt på det randomiserede kliniske forsøg med 15 voksne (hvoraf 12 patienter blev behandlet med Emblaveo) med alvorlige infektioner som følge af metallo- β -laktamase (MBL)-producerende gramnegative bakterier (se pkt. 5.1).

Aztreonam-avibactams aktivitetsspektrum

Aztreonam har kun lidt eller ingen aktivitet mod størstedelen af *Acinetobacter*-arter, grampositive organismer og anaerobe organismer (se pkt. 4.2 og 5.1). Der skal anvendes supplerende antibakterielle lægemidler, når det er kendt eller der er formodning om, at disse patogener bidrager til infektionsprocessen.

Avibactams hæmningspektrum omfatter mange af de enzymer, der inaktiverer aztreonam, herunder Ambler klasse A- β -laktamaser og klasse C- β -laktamaser. Avibactam hæmmer ikke klasse B-enzymet (metallo- β -laktamaser) og er ikke i stand til at hæmme mange af klasse D-enzymet. Aztreonam er generelt stabil over for hydrolyse af klasse B-enzymet (se pkt. 5.1).

Clostridioides difficile-associeret diarré

Der er indberettet tilfælde af *Clostridioides (C.) difficile*-associeret diarré (CDAD) og pseudomembranøs colitis ved brug af aztreonam, og sværhedsgraden kan variere fra let til livstruende. Denne diagnose skal overvejes hos patienter, som får diarré under eller efter administration af Emblaveo (se pkt. 4.8). Det bør overvejes at seponere behandlingen med Emblaveo og administrere specifik behandling mod *C. difficile*. Der må ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Ikke-følsomme organismer

Anvendelse af Emblaveo kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer, hvilket kan kræve afbrydelse af behandlingen eller andre passende foranstaltninger.

Forlængelse af protrombintid/øget aktivitet af orale antikoagulantia

Der er indberettet tilfælde af forlængelse af protrombintiden hos patienter, som fik aztreonam (se pkt. 4.8). Der skal iværksættes passende overvågning ved samtidig ordination af orale antikoagulantia, og det kan være nødvendigt at justere dosis af disse for at opretholde den ønskede grad af antikoagulation.

Interferens med serologiske test

En positiv direkte eller indirekte Coombs test (direkte eller indirekte antiglobulintest) kan udvikles under behandling med aztreonam (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder ca. 44,6 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,2 % af den af WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Emblaveo kan fortyndes med opløsninger, der indeholder natrium (se pkt. 6.6), og der skal tages højde for dette i forbindelse med den samlede mængde natrium fra alle kilder, der vil blive administreret til patienten.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro er aztreonam og avibactam substrater for de organiske aniontransportører OAT1 og OAT3, som kan bidrage til det aktive optag fra blodkompartimentet, og dermed renal udskillelse. Probenecid (en potent OAT-hæmmer) hæmmer optag af avibactam med 56-70 % *in vitro* og har derfor potentiale til at ændre elimineringen af avibactam ved samtidig administration. Da der ikke er udført et klinisk interaktionsforsøg med aztreonam-avibactam og probenecid, frarådes samtidig administration af probenecid.

Aztreonam metaboliseres ikke af cytochrom P450-enzymet. *In vitro* viste avibactam ingen signifikant hæmning af cytochrom P450-enzymet og ingen induktion af cytochrom P450 i det klinisk relevante eksponeringsområde. Avibactam hæmmer ikke de vigtigste renale eller hepatiske transportører *in vitro* i det klinisk relevante eksponeringsområde, og derfor anses potentialet for lægemiddelinteraktion via disse mekanismer for at være lavt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen data om aztreonam/avibactams virkning på fertilitet. Dyreforsøg med aztreonam eller avibactam tyder ikke på skadelige virkninger, hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af aztreonam eller avibactam til gravide kvinder. Dyreforsøg med aztreonam tyder hverken på direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dyreforsøg med avibactam har påvist reproduktionstoksicitet uden evidens for teratogene virkninger (se pkt. 5.3).

Aztreonam/avibactam må kun bruges under graviditeten, når det er tydeligt indiceret, og kun hvis fordelene for moderen opvejer risiciene for barnet.

Amning

Aztreonam udskilles i modermælk i koncentrationer, der er mindre end 1 % af dem, der findes i samtidigt udtaget maternelt serum. Det er ukendt, om avibactam udskilles i modermælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med aztreonam/avibactam seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der kan forekomme bivirkninger (fx svimmelhed), som i mindre grad kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos patienter, der fik behandling med aztreonam/avibactam (ATM-AVI), var anæmi (6,9 %), diarré (6,2 %), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (6,2 %) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (5,2 %).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er blevet indberettet med aztreonam alene og/eller identificeret i kliniske fase 2- og fase 3-forsøg med Emblaveo (N = 305).

Bivirkninger i tabellen herunder præsenteres efter systemorganklasse og hyppighed, defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) eller hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 3. Hyppighed af bivirkninger efter systemorganklasse

Systemorganklasse	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvæ rende data)
Infektioner og parasitære sygdomme			Vulvovaginal candidiasis Vaginal infektion	Superinfektion
Blod og lymfesystem	Anæmi Trombocytose Trombocytopeni	Forhøjet eosinofiltal Leukocytose	Pancytopeni Neutropeni Forlænget protrombintid Forlænget aktiveret partiel tromboplastintid Positiv Coombs test Positiv direkte Coombs test Positiv indirekte Coombs test	
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion Lægemiddel-overfølsomhed		
Psykiske forstyrrelser	Konfus tilstand	Søvnløshed		
Nervesystemet	Svimmelhed	Encefalopati Hovedpine Oral hypæstesi Dysgeusi	Krampeanfald Paræstesi	
Øjne			Diplopi	

Systemorganklasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1 000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10 000 til < 1/1 000	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånds- værende data)
Øre og labyrint			Vertigo Tinnitus	
Hjerte		Ekstrasystoler		
Vaskulære sygdomme		Blødning Hypotension Flushing		
Luftveje, thorax og mediastinum		Bronkospasme	Dyspnø Hvæsende vejrtrækning Nysen Tilstoppet næse	
Mave-tarmkanalen	Diarré Kvalme Opkastning Abdominalsmerter	Colitis pga. <i>Clostridium difficile</i> Blødning i mave-tarmkanalen Mundsår	Pseudomembranøs colitis Dårlig ånde	
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartataminotransferase Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjede aminotransferaser	Forhøjet gamma-glutamyltransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Hepatitis Ikterus	
Hud og subkutane væv	Udslæt	Angioødem Toksisk epidermal nekrolyse Eksfoliativ dermatitis Erythema multiforme Purpura Urticaria		

Systemorganklasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1 000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10 000 til < 1/1 000	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånds- værende data)
		Petekier Pruritus Hyperhidrose		
Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi	
Nyrer og urinveje		Forhøjet kreatinin i blodet		
Det reproduktive system og mammar			Ømme bryster	
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Flebit Tromboflebit Ekstravasation på infusionsstedet Smerter på injektionsstedet Pyreksi	Ubehag i brystet Asteni	Utilpashed	

Kounis' syndrom

Der er blevet indberettet tilfælde af akut koronar syndrom forbundet med en allergisk reaktion (Kounis' syndrom) med andre beta-laktamantibiotika.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan forårsage encefalopati, konfusion, epilepsi, svækket bevidsthed og bevægelsesforstyrrelser, især hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Om nødvendigt kan aztreonam og avibactam delvis fjernes via hæmodialyse.

Under en 4-timers hæmodialysesession fjernes 38 % af aztreonam-dosis og 55 % af avibactam-dosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre beta-lactam antibakterika, monobactamer, ATC-kode: J01DF51

Virkningsmekanisme

Aztreonam hæmmer bakteriel peptidoglycan-cellevægssyntese efter binding til penicillin-bindende proteiner (PBP'er), hvilket fører til bakteriolyse og celledød. Aztreonam er generelt stabilt over for hydrolyse via klasse B-enzymmer (metallo- β -laktamaser).

Avibactam er en non- β -laktam β -laktamasehæmmer, som virker ved at danne en kovalent addukt med det enzym, der er stabilt over for hydrolyse. Avibactam hæmmer både Ambler klasse A- og klasse C- β -laktamaser og visse klasse D-enzymmer, herunder β -laktamaser med udvidet spektrum (ESBL), *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase (KPC) og OXA-48-carbapenemaser samt AmpC-enzymmer. Avibactam hæmmer ikke klasse B-enzymmer og er ikke i stand til at hæmme mange klasse D-enzymmer.

Resistens

Bakterieresistensmekanismer, som potentielt kan påvirke aztreonam-avibactam, omfatter β -laktamaseenzymmer, der er refraktære over for avibactams hæmning, og som kan hydrolysere aztreonam, mutante eller erhvervede PBP'er, nedsat permeabilitet af den ydre membran for det ene eller begge stoffer samt aktiv effluks af det ene eller begge stoffer.

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre antibakterielle midler

Der blev ikke påvist synergisme eller antagonisme i lægemiddel-kombinationsforsøg *in vitro* med aztreonam-avibactam og amikacin, ciprofloxacin, colistin, daptomycin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, metronidazol, tigecyclin, tobramycin og vancomycin.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for aztreonam/avibactam og er anført her:

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er vist, at aztreonams antimikrobielle aktivitet mod specifikke patogener korrelerer bedst med den procentdel af tiden i doseringsintervallet, hvor den fri lægemiddelkoncentration er over den mindst hæmmende koncentration for aztreonam-avibactams ($\%fT > MIC$ for aztreonam-avibactam). For avibactam er det farmakokinetisk/farmakodynamisk-indeks den procent af tiden i doseringsintervallet, hvor den frie lægemiddelkoncentration er over en tærskelkoncentration ($\%fT > C_T$).

Antibakteriel aktivitet mod specifikke patogener

In vitro-forsøg tyder på, at følgende patogener ville være følsomme over for aztreonam-avibactam i fravær af erhvervede resistensmekanismer:

Aerobe gramnegative organismer

- *Citrobacter freundii*-kompleks
- *Citrobacter koseri*

- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*-kompleks
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Raoultella ornithinolytica*
- *Serratia*-arter
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

In vitro-forsøg tyder på, at følgende arter ikke er følsomme over for aztreonam-avibactam:

- *Acinetobacter*-arter
- Aerobe grampositive organismer
- Anaerobe organismer

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af forsøg med Emblaveo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af infektioner, der skyldes aerobe gramnegative bakterier, hos patienter, hvor der er begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generel introduktion

Den geometriske middelværdi (CV%) for aztreonams og avibactams maksimale plasmakoncentration ved *steady-state* ($C_{\max,ss}$) og areal under koncentrations-tidskurven over 24 timer ($AUC_{24,ss}$) hos fase 3-patienter med normal nyrefunktion (n = 127) efter flere 3-timers infusioner af 1,5 g aztreonam/0,5 g avibactam administreret hver 6. time var henholdsvis 54,2 mg/l (40,8) og 11,0 mg/l (44,9) og henholdsvis 833 mg*t/l (45,8) og 161 mg*t/l (47,5). Farmakokinetiske parametre for aztreonam og avibactam efter administration af en enkelt og flere doser af aztreonam-avibactam i kombination svarede til dem, der er fastlagt for administration af aztreonam eller avibactam alene.

Fordeling

Den humane proteinbinding af avibactam og aztreonam er koncentrationsuafhængig og lav, henholdsvis ca. 8 % og 38 %. Fordelingsvolumener ved *steady-state* for aztreonam og avibactam var sammenlignelige, henholdsvis ca. 20 l og 24 l, hos patienter med komplicerede intraabdominale infektioner efter flere doser af 1,5 g/0,5 g aztreonam-avibactam hver 6. time infunderet over 3 timer.

Aztreonam krydser placenta og udskilles i modermælk.

Aztreonams penetration i lungernes væskefilm er ikke blevet undersøgt klinisk. Der er rapporteret en middelværdi for forholdet mellem koncentration i bronkiesekret og koncentration i serum på 21-60 % hos intuberede patienter 2-8 timer efter en enkelt intravenøs dosis på aztreonam 2 g.

Avibactam penetrerer bronkiernes væskefilm hos mennesker med koncentrationer på ca. 30 % af den i plasma og har en lignende koncentrations-tidsprofil mellem væskefilm og plasma. Avibactam

penetrerer subkutant væv på stedet med hudinfektion, med vævskoncentrationer omtrent svarende til frie lægemiddelkoncentrationer i plasma.

Penetration af aztreonam i den intakte blod/hjerne-barriere er begrænset, hvilket resulterer i lave niveauer af aztreonam i cerebrospinalvæsken (CSV) i fravær af inflammation. Koncentrationerne i CSV er dog højere, når meninges er inflammerede.

Biotransformation

Aztreonam metaboliseres ikke ekstensivt. Den væsentligste metabolit er inaktiv og dannes ved åbning af betalaktamringen på grund af hydrolyse. Genfindingsdata tyder på, at ca. 10 % af dosis udskilles som denne metabolit. Der blev ikke observeret nogen metabolisme af avibactam i humant levermateriale (mikrosomer og hepatocytter). Uomdannet avibactam var den primære lægemiddelrelaterede komponent i humant plasma og urin efter administration med [¹⁴C]-avibactam.

Elimination

Halveringstider ($t_{1/2}$) for både aztreonam og avibactam er ca. 2-3 timer efter intravenøs administration.

Aztreonam udskilles i urinen via aktiv tubulær sekretion og glomerulær filtration. Cirka 75-80 % af en intravenøs eller intramuskulær dosis blev genfundet i urinen. Komponenterne med urinær radioaktivitet var uændret aztreonam (ca. 65 % genfundet inden for 8 timer), det inaktive β -laktamring-hydrolyseprodukt af aztreonam (ca. 7 %) og ukendte metabolitter (ca. 3 %). Cirka 12 % af aztreonam udskilles i fæces.

Avibactam udskilles uomdannet i urinen med en renal clearance på ca. 158 ml/min, hvilket tyder på aktiv tubulær sekretion udover glomerulær filtration. Procentdelen af uomdannet lægemiddel, der udskiltes i urinen, var uafhængig af den administrerede dosis og udgjorde 83,8-100 % af avibactam-dosis ved *steady-state*. Mindre end 0,25 % af avibactam udskilles i fæces.

Linearitet/non-linearitet

Både aztreonams og avibactams farmakokinetik er omtrent lineær over det undersøgte dosisinterval (1500-2000 mg aztreonam; 375-600 mg avibactam). Der blev ikke observeret nogen væsentlig akkumulering af aztreonam eller avibactam efter flere intravenøse infusioner af 1500 mg/500 mg aztreonam-avibactam administreret hver 6. time i op til 11 dage hos raske voksne med normal nyrefunktion.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Elimination af aztreonam og avibactam er nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion. De gennemsnitlige stigninger i avibactams AUC er 2,6 gange, 3,8 gange, 7 gange og 19,5 gange hos personer med henholdsvis let nedsat nyrefunktion (her defineret som CrCL 50-79 ml/min), moderat nedsat nyrefunktion (her defineret som CrCL 30-49 ml/min), svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min, ikke dialysekrævende) og nyresygdom i slutstadiet sammenlignet med personer med normal nyrefunktion (her defineret som CrCL > 80 ml/min). Der er behov for dosisjustering hos patienter med estimeret CrCl \leq 50 ml/min; se pkt. 4.2.

Nedsat leverfunktion

Avibactams farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nogen grad af nedsat leverfunktion. Da aztreonam og avibactam ikke synes at undergå signifikant hepatisk metabolisme, forventes nedsat leverfunktion ikke at ændre den systemiske clearance af nogen af stofferne i betydelig grad.

Ældre patienter (\geq 65 år)

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for både aztreonam og avibactam er forhøjet, og

plasmaclearance er nedsat hos ældre, hvilket er i overensstemmelse med en aldersrelateret reduktion i renal clearance af aztreonam og avibactam.

Pædiatrisk population

Aztreonam-avibactams farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter.

Køn, race og kropsvægt

Aztreonam-avibactams farmakokinetik påvirkes ikke signifikant af køn eller race. I en farmakokinetisk populationsanalyse af aztreonam-avibactam blev der ikke set nogen klinisk relevante forskelle i eksponeringer hos voksne patienter med et BMI (kropsmasseindeks) ≥ 30 kg/m² sammenlignet med voksne patienter med et BMI < 30 kg/m².

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Aztreonam

Non-kliniske data for aztreonam viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle forsøg af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller reproduktionstoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med aztreonam via intravenøs administration.

Avibactam

Non-kliniske data for avibactam viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle forsøg af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med avibactam.

Toksicitet af aztreonam og avibactam i kombination

Et 28-dages kombinationstoksikologiforsøg med rotter tydede på, at avibactam ikke ændrer sikkerhedsprofilen for aztreonam, når de gives i kombination.

Reproduktionstoksicitet

Dyreforsøg med aztreonam indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet, graviditet, embryon-/fosterudvikling, parturitie eller postnatal udvikling.

Hos drægtige kaniner, som fik avibactam i doser på 300 og 1 000 mg/kg/dag, var der en dosisrelateret lavere gennemsnitlig fostervægt og forsinket ossifikation, der potentielt var relateret til maternel toksicitet. Plasmaeksponeringsniveauer ved maternel og føtal NOAEL (100 mg/kg/dag) tyder på moderate til lave sikkerhedsmargener.

Hos rotter blev der ikke set nogen negative virkninger på embryoføtal udvikling eller fertilitet. Efter administration af avibactam til rotter gennem hele drægtigheds- og laktationsperioden var der ingen påvirkning af afkommets overlevelse, vækst eller udvikling, men der var en stigning i forekomsten af dilatation af nyrebækken og ureter hos under 10 % af rotteafkommet ved materielle eksponeringer højere end eller lig med ca. 2,8 gange den terapeutiske eksponering hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Arginin

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Tørt pulver

2 år.

Efter rekonstitution

Det rekonstituerede hætteglas skal anvendes inden for 30 minutter til klargøring af infusionsposen eller stamopløsningen, der leverer den passende dosis af ATM-AVI til intravenøs infusion.

Efter fortynding

Infusionsposer

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med natriumchlorid (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringerlaktat, er kemisk og fysisk brugsstabilitet blevet påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af op til 12 timer ved op til 30 °C.

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med glucose (5 %) injektionsvæske, opløsning, er kemisk og fysisk brugsstabilitet blevet påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af op til 6 timer ved op til 30 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar, og må ikke overskride dem, der er anført ovenfor.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 ml hætteglas af glas (type I) lukket med en gummiprop (chlorbutyl) og en aluminiumsforsegling, der kan vippes af.

Lægemidlet leveres i pakninger med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker, og det resulterende koncentrat skal derefter straks fortyndes før brug. Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs til gul opløsning, som er fri for synlige partikler.

Der skal anvendes aseptiske standardteknikker til klargøring og administration af opløsningen. Dosis skal klargøres i en infusionspose af passende størrelse.

Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler inden administration.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Der må højst gå 30 minutter fra rekonstitution påbegyndes til klargøring af den intravenøse infusion afsluttes.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) er et kombinationsprodukt. Hvert hætteglas indeholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibactam i et fast 3:1-forhold.

Anvisninger om klargøring af dosis til voksne i en INFUSIONSPOSE:

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til at klargøre en infusionsopløsning med en endelig koncentration på 1,5-40 mg/ml **aztreonam** og 0,50-13,3 mg/ml **avibactam**. Alle beregninger skal foretages, før disse trin påbegyndes.

1. Klargør den **rekonstituerede opløsning (131,2 mg/ml aztreonam og 43,7 mg/ml avibactam)**:
 - a) Stik kanylen gennem hætteglassets gummimembran, og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud, og ryst hætteglasset forsigtigt, så du får en klar, farveløs til gul opløsning, der er fri for synlige partikler.
2. Klargør den **endelige opløsning** til infusion (den endelige koncentration skal være **1,5-40 mg/ml aztreonam og 0,50-13,3 mg/ml avibactam**):

Infusionspose: Fortynd den rekonstituerede opløsning yderligere ved at overføre en passende beregnet mængde af rekonstitueret opløsning til en infusionspose, der indeholder en af følgende opløsninger: natriumchlorid (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, glucose (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringerlaktat.

Se tabel 4 nedenfor.

Tabel 4. Klargøring af Emblaveo til doser til voksne i en INFUSIONSPOSE

Samlet dosis (aztreonam/avibactam)	Volumen, der skal trækkes op fra det eller de rekonstituerede hætteglas	Endeligt volumen efter fortynding i infusionsposen^{a,b}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50-250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50-250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50-250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50-250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50-250 ml
Alle andre doser	Volumen (ml) beregnet på baggrund af den påkrævede dosis: Dosis (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam Eller Dosis (mg avibactam) ÷ 43,7 mg/ml avibactam	Volumen (ml) vil variere baseret på infusionsposens størrelse og den foretrukne endelige koncentration (Den skal være 1,5-40 mg/ml aztreonam og 0,50-13,3 mg/ml avibactam)

- a Fortynd til en endelig aztreonam-koncentration på 1,5-40 mg/ml (en endelig avibactam-koncentration på 0,50-13,3 mg/ml) med en brugsstabilitet i op til 24 timer ved 2 °C - 8 °C, efterfulgt af op til 12 timer ved op til 30 °C for infusionsposer, som indeholder natriumchlorid (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringerlaktat.
- b Fortynd til en endelig aztreonam-koncentration på 1,5-40 mg/ml (en endelig avibactam-koncentration på 0,50-13,3 mg/ml) med en brugsstabilitet i op til 24 timer ved 2 °C - 8 °C, efterfulgt af op til 6 timer ved op til 30 °C for infusionsposer, som indeholder glucose (5 %)

injektionsvæske, opløsning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1808/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
aztreonam/avibactam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1,5 g aztreonam og avibactamnatrium svarende til 0,5 g avibactam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder arginin og natrium.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Hætteglas til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Læs indlægssedlen for information om holdbarhed efter rekonstitution og fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1808/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulver til koncentrat
aztreonam/avibactam
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning aztreonam/avibactam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Emblaveo
3. Sådan får du Emblaveo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Emblaveo

Emblaveo er et antibiotikum, som indeholder to aktive stoffer, aztreonam og avibactam.

- Aztreonam tilhører en gruppe antibiotika, der kaldes ”monobaktamer”. Det kan slå bestemte typer af bakterier ihjel (såkaldte gramnegative bakterier).
- Avibactam er en ”beta-laktamasehæmmer”, som hjælper aztreonam med at slå visse bakterier ihjel, som det ikke selv kan slå ihjel.

Hvad bruges Emblaveo til

Emblaveo anvendes til voksne til behandling af:

- komplicerede bakterieinfektioner i abdomen (maven og tarmene), hvor infektionen har spredt sig til bughulen (hulrum i abdomen)
- hospitalserhvervet pneumoni (en bakterieforårsaget lungebetændelse, hvor smitten stammer fra hospitalet), herunder ventilator-associeret pneumoni (lungebetændelse hos patienter, der ligger i respirator, som er en maskine, der hjælper patienten med at trække vejret)
- komplicerede (dvs. svære at behandle, da infektionen har spredt sig til andre dele af kroppen, eller patienten har andre sygdomme) urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis (nyrebetændelse)
- infektioner, der skyldes gramnegative bakterier, som andre antibiotika muligvis ikke kan slå ihjel.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Emblaveo

Du må ikke få Emblaveo, hvis:

- du er allergisk over for aztreonam, avibactam eller et af de øvrige indholdsstoffer i Emblaveo (angivet i afsnit 6).
- du nogensinde har haft en alvorlig allergisk reaktion (hævelse af ansigt, hænder, fødder, læber, tunge eller svælg, eller synke- eller vejrtrækningsbesvær, eller en alvorlig hudreaktion) over for andre antibiotika af typen penicillin, cefalosporin eller carbapenem.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Emblaveo, hvis:

- du nogensinde har haft en allergisk reaktion (også selvom det kun var udslæt) over for andre antibiotika. Tegn på en allergisk reaktion omfatter kløe, udslæt på huden eller vejrtrækningsbesvær.
- du har problemer med nyrerne, eller hvis du tager lægemidler, der påvirker din nyrefunktion, som for eksempel andre antibiotika kaldet aminoglykosider (streptomycin, neomycin, gentamicin). Hvis du har nedsat nyrefunktion, vil lægen muligvis give dig en lavere dosis Emblaveo og tage blodprøver regelmæssigt under behandlingen for at kontrollere din nyrefunktion. Desuden kan du have højere risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger, som påvirker nervesystemet, som for eksempel encefalopati (hjernepåvirkning, der kan skyldes sygdom, skade, lægemidler eller kemikalier) på grund af forhøjede niveauer af Emblaveo i blodet, medmindre dosis sættes ned. Symptomer på encefalopati omfatter forvirring, krampeanfald og ændret mental funktion (se afsnit 3: Hvis du har fået for meget Emblaveo).
- du har leverproblemer. Lægen vil muligvis tage blodprøver regelmæssigt under behandlingen for at kontrollere din lever, da der er set forhøjede leverenzzymer under behandling med Emblaveo.
- du tager lægemidler, der kaldes antikoagulantia (blodfortyndende lægemidler, som forhindrer blodet i at størkne). Emblaveo kan påvirke blodets størkningsevne. Lægen vil overvåge dine niveauer i blodet for at se, om din dosis af blodfortyndende lægemiddel skal ændres, mens du får behandling med Emblaveo.

Kontakt lægen, hvis du oplever noget af følgende, efter at du er begyndt på behandling med Emblaveo:

- kraftig, længerevarende eller blodig diarré. Dette kan være tegn på betændelse i tyktarmen. Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen med Emblaveo, og påbegynde specifik behandling mod diarré (se afsnit 4: Bivirkninger).
- andre infektioner. Der er en lille risiko for, at du kan få en anden infektion, som skyldes en anden bakterie, under eller efter behandlingen med Emblaveo.

Laboratorieprøver

Fortæl lægen, at du får Emblaveo, hvis du skal have taget nogen form for prøver. Det skyldes, at resultatet af en prøve, der kaldes direkte eller indirekte antiglobulintest eller Coombs test, kan være unormal. Denne prøve tester for antistoffer, der bekæmper dine røde blodlegemer.

Børn og unge

Emblaveo må ikke bruges til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at det ikke vides, om lægemidlet er sikkert at bruge til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Emblaveo

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Tal med lægen, før du får Emblaveo, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- et lægemiddel mod urinsyreigt, der kaldes probenecid

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Dette lægemiddel kan skade det ufødte barn. Det må kun bruges under graviditeten, hvis lægen mener, at det er nødvendigt, og kun hvis fordelene for moderen opvejer risiciene for barnet.

Dette lægemiddel går muligvis over i modermælken. Hvis du ammer, skal det besluttes, om du skal holde op med at amme eller stoppe med at få dette lægemiddel, idet der tages højde for fordelene ved amning af barnet i forhold til fordele af behandlingen for moderen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Emblaveo kan give bivirkninger, som for eksempel svimmelhed, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøjer, bruge værktøj eller betjene maskiner, hvis du får bivirkninger som f.eks. svimmelhed (se afsnit 4: Bivirkninger).

Emblaveo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder ca. 44,6 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 2,2 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Emblaveo

Du vil få Emblaveo af en læge eller sygeplejerske.

Så meget skal du have

Du vil få Emblaveo som drop direkte ind i en blodåre ("intravenøs infusion"). Den sædvanlige dosis er ét hætteglas (som indeholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibactam) hver 6. time. Den første dosis er højere (2 g aztreonam og 0,67 g avibactam). Infusionen vil vare 3 timer. Et behandlingsforløb varer sædvanligvis fra 5 og op til 14 dage, afhængigt af den type infektion, du har, og hvordan du reagerer på behandlingen.

Personer med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer, kan lægen beslutte at nedsætte din dosis, og øge perioden mellem doserne. Det skyldes, at Emblaveo udskilles fra kroppen via nyrerne. Hvis du har nedsat nyrefunktion, kan dine niveauer af Emblaveo i blodet være forhøjede.

Hvis du har fået for meget Emblaveo

Du vil få Emblaveo af en læge eller sygeplejerske, så det er næppe sandsynligt, at du vil få for meget af dette lægemiddel. Hvis du får bivirkninger, eller hvis du tror, at du har fået for meget Emblaveo, skal du dog fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme. Du skal fortælle det til lægen, hvis du oplever forvirring, ændret mental funktionsevne, bevægelsesproblemer eller får krampeanfald.

Hvis en dosis Emblaveo er blevet glemt

Hvis du tror, at en dosis er blevet glemt, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det til lægen med det samme, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have brug for akut lægebehandling:

- Hævelser af ansigt, læber, øjne, tunge og/eller svælg, nældefeber og synke- eller vejrtrækningsbesvær. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion eller angioødem, som kan være livstruende.
- Kraftig, vedvarende eller blodig diarré (som kan være forbundet med mavesmerter eller feber). Dette kan forekomme under eller efter behandling med antibiotika, og kan være tegn på en alvorlig tarmbetændelse. Hvis du får denne bivirkning, må du ikke tage lægemidler, der stopper eller nedsætter tarmbevægelserne.

- Pludseligt udbrud af et kraftigt udslæt eller blærer eller afskalning af huden, eventuelt ledsaget af høj feber eller ledsmerter (dette kan være tegn på mere alvorlige sygdomme, såsom toksisk epidermal nekrolyse, eksfoliativ dermatitis eller erythema multiforme).

Disse alvorlige bivirkninger er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Fald i antallet af røde blodlegemer i blodet – ses i blodprøver
- Ændring i antallet af visse typer blodlegemer (kaldet ”blodplader”) – ses i blodprøver
- Forvirring
- Svimmelhed
- Diarré
- Kvalme eller opkastning
- Mavesmerter
- Stigning i visse leverenzymmer, som ses i blodprøver
- Udslæt
- Betændelse i en vene
- Betændelse i en vene forbundet med en blodprop
- Smerter eller hævelse på injektionsstedet
- Feber

Ikke almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Stigning i antallet af visse typer hvide blodlegemer (kaldet ”eosinofiler” og ”leukocytter”) – ses i blodprøver
- Problemer med at falde i søvn og med at sove igennem
- Encefalopati (hjernepåvirkning, som giver ændret mental tilstand og forvirring)
- Hovedpine
- Nedsat evne til at føle berøring, smerte og temperatur i munden
- Ændret smagssans
- Ekstra hjerteslag
- Blødning
- Lavt blodtryk
- Ansigtsrødme
- For stor sammentrækning af musklerne i luftvejene, hvilket giver vejrtrækningsbesvær
- Blødning i mavesækken
- Mundsår
- Stigninger i niveauerne af visse stoffer i blodet (gammaglutamyltransferase, alkalisk fosfatase i blodet, kreatinin)
- Kløe
- Lilla pletter, der ligner blå mærker, små, røde prikker
- Øget svedtendens
- Smerter i brystet
- Svaghedsfornemmelse

Sjældne: (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Skedesvamp
- Lave niveauer af blodlegemer (pancytopeni)
- Markant fald i den type hvide blodlegemer (kaldet ”neutrofiler”), der bruges til at bekæmpe infektion – ses i blodprøver
- Forlængelse af den tid, det tager, før et sår holder op med at bløde
- Spontane blå mærker

- Unormalt resultat af en test, der kaldes direkte eller indirekte antiglobulintest eller Coombs test. Denne test undersøger for antistoffer, der bekæmper dine røde blodlegemer.
- Krampeanfald
- Følelsesløshed, en prikkende fornemmelse, en stikkende fornemmelse
- Dobbeltsyn
- En fornemmelse af at snurre rundt
- Ringen eller summen for ørerne
- Vejrtrækningsbesvær
- Usædvanlige vejrtrækningslyde (hvæsende/pibende vejrtrækning)
- Nysen
- Tilstoppet næse
- Dårlig ånde
- Leverbetændelse
- Gulfarvning af huden og øjnene
- Muskelsmerter
- Ømme bryster
- Almen utilpashed

Ikke kendt: (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Superinfektion (en ny infektion, der opstår, efter at du er blevet behandlet for din nuværende infektion)

Pludselige smerter i brystet, som kan være tegn på en potentielt alvorlig allergisk reaktion, der kaldes Kounis' syndrom, er blevet set ved behandling med andre lægemidler af samme type. Hvis det opstår, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emblaveo indeholder:

- Aktive stoffer: aztreonam og avibactam. Hvert hætteglas indeholder 1,5 g aztreonam og avibactamnatrium svarende til 0,5 g avibactam (se afsnit 2: Emblaveo indeholder natrium).
- Øvrige indholdsstof: arginin.

Udseende og pakningsstørrelser

Emblaveo er et hvidt til let gult pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i et hætteglas af glas med en gummiprop og en aluminiumsforsøgling, der kan vippes af. Det fås i pakninger med 10 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 farmaceutске 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vigtigt: Læs produktresuméet inden ordination.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra natriumchlorid (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, glucose (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringerlaktat som nævnt nedenfor.

Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker, og det resulterende koncentrat skal derefter straks fortyndes før brug. Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs til gul opløsning, som er fri for synlige partikler.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) er et kombinationsprodukt. Hvert hætteglas indeholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibactam i et fast 3:1-forhold.

Der skal anvendes aseptiske standardteknikker til klargøring og administration af væsken. Doserne skal klargøres i en infusionspose af passende størrelse.

Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler inden administration.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Der må højst gå 30 minutter fra rekonstitution påbegyndes til klargøring af den intravenøse infusion afsluttes.

Anvisninger om klargøring af dosis til voksne i en INFUSIONSPOSE:

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til at klargøre en infusionsopløsning med en endelig koncentration på 1,5-40 mg/ml **aztreonam** og 0,50-13,3 mg/ml **avibactam**. Alle beregninger skal foretages, før disse trin påbegyndes.

1. Klargør den **rekonstituerede opløsning (131,2 mg/ml aztreonam og 43,7 mg/ml avibactam)**:
 - a) Stik kanylen gennem hætteglassets gummimembran, og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud, og ryst hætteglasset forsigtigt, så du får en klar, farveløs til gul opløsning, der er fri for synlige partikler.
2. Klargør den **endelige opløsning** til infusion (den endelige koncentration skal være **1,5-40 mg/ml aztreonam og 0,50-13,3 mg/ml avibactam**):

Infusionspose: Fortynd den rekonstituerede opløsning yderligere ved at overføre en passende beregnet mængde af rekonstitueret opløsning til en infusionspose, der indeholder en af følgende opløsninger: natriumchlorid (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, glucose (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringerlaktat.

Se tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Klargøring af Emblaveo til doser til voksne i en INFUSIONSPOSE

Samlet dosis (aztreonam/avibactam)	Volumen, der skal trækkes op fra det eller de rekonstituerede hætteglas	Endeligt volumen efter fortynding i infusionsposen ^{1,2}
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50-250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50-250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50-250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50-250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50-250 ml
Alle andre doser	Volumen (ml) beregnet på baggrund af den påkrævede dosis: Dosis (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam Eller Dosis (mg avibactam) ÷ 43,7 mg/ml avibactam	Volumen (ml) vil variere baseret på infusionsposens størrelse og den foretrukne endelige koncentration (Den skal være 1,5-40 mg/ml aztreonam og 0,50-13,3 mg/ml avibactam)

- 1 Fortynd til en endelig aztreonam-koncentration på 1,5-40 mg/ml (en endelig avibactam-koncentration på 0,50-13,3 mg/ml) med en brugsstabilitet i op til 24 timer ved 2 °C - 8 °C, efterfulgt af op til 12 timer ved op til 30 °C for infusionsposer, som indeholder natriumchlorid (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringerlaktat.
- 2 Fortynd til en endelig aztreonam-koncentration på 1,5-40 mg/ml (en endelig avibactam-koncentration på 0,50-13,3 mg/ml) med en brugsstabilitet i op til 24 timer ved 2 °C - 8 °C,

efterfulgt af op til 6 timer ved op til 30 °C for infusionsposer, som indeholder glucose (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser forud for anvendelsen brugerens eget ansvar, og må ikke overskride dem, der er anført ovenfor.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.