

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam (avibactam).

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 131,2 mg aztreonam og 43,7 mg avibaktam (se pkt. 6.6).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Emblaveo inneholder cirka 44,6 mg natrium i hvert hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til lysegult lyofilisat

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Emblaveo er indisert hos voksne pasienter til behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI)
- sykehuservvert pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP)
- komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), inkludert pyelonefritt

Emblaveo er også indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalingen er at Emblaveo kun brukes til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter kun etter konsultasjon med lege med egnet erfaring fra behandling av infeksjonssykdommer.

Dosering

Dosering hos voksne med estimert kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min

Tabell 1 viser anbefalt intravenøs dose hos pasienter med kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min. Én metningsdose etterfølges av vedlikeholdsdoser som starter ved neste doseringsintervall.

Tabell 1. Anbefalt intravenøs dose etter infeksjonstype hos voksne pasienter med CrCL^a > 50 ml/min

Infeksjonstype	Dose med aztreonam-avibaktam		Infusjonstid	Doserings-intervall	Varighet av behandling
	Metnings-dose	Vedlikeholds-dose			
cIAI ^b	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 timer	Hver 6. time	5–10 dager
HAP, inkludert VAP	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 timer	Hver 6. time	7–14 dager
cUVI, inkludert pyelonefritt	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 timer	Hver 6. time	5–10 dager
Infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	3 timer	Hver 6. time	Varigheten avhenger av infeksjonsstedet og kan vare i opptil 14 dager.

a Beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen.

b Skal brukes i kombinasjon med metronidazol når man vet eller mistenker at anaerobe patogener bidrar til infeksjonsprosessen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter basert på alder (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (estimert CrCL på > 50 til ≤ 80 ml/min).

Tabell 2 viser de anbefalte dosejusteringene hos pasienter med kreatininclearance ≤ 50 ml/min. Én metningsdose etterfølges av vedlikeholdsdoser som starter ved neste doseringsintervall.

Tabell 2. Anbefalte doser for pasienter med estimert CrCL ≤ 50 ml/min

Estimert CrCL (ml/min) ^a	Dose med aztreonam-avibaktam ^b		Infusjonstid	Doserings-intervall
	Metningsdose	Vedlikeholdsdose		
> 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, med intermitterende hemodialyse ^{c,d}	1 g / 0,33 g	0,675 g / 0,225 g	3 timer	Hver 12. time

a Beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen.

b Doseanbefalinger er basert på farmakokinetisk modellering og simulering.

c Både aztreonam og avibaktam blir fjernet ved hemodialyse: på hemodialysedagen skal Emblaveo gis etter fullført hemodialyse.

d Aztreonam-avibaktam skal ikke brukes hos pasienter med CrCL ≤ 15 ml/min med mindre hemodialyse eller annen form for nyreerstattende behandling er igangsatt.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales nøye overvåking av estimert kreatininclearance (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å gi anbefalinger om dosejustering hos pasienter som får annen nyreerstattende behandling enn hemodialyse (f.eks. kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon eller peritonealdialyse). Pasienter som får kontinuerlig nyreerstattende behandling (CRRT) har behov for en høyere dose enn pasienter som får hemodialyse. For pasienter som får kontinuerlig nyreerstattende behandling bør dosen justeres ut fra CRRT clearance (CLCRRT i ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering kreves hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Emblaveo hos pediatriske pasienter < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Emblaveo administreres som en intravenøs infusjon over 3 timer.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor ethvert annet betalaktam-antibiotikum f.eks. penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Før behandling bør det fastslås om pasienten tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor aztreonam eller andre betalaktam-legemidler. Emblaveo er kontraindisert hos pasienter som tidligere har fått en alvorlig overfølsomhetsreaksjon overfor et betalaktam-legemiddel (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved administrering av aztreonam/avibaktam til pasienter med tidligere overfølsomhet overfor andre betalaktam-legemidler. Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal Emblaveo seponeres umiddelbart og tilstrekkelige akutt tiltak iverksettes.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det anbefalt å overvåke behandlingen med Emblaveo nøye. Aztreonam og avibaktam elimineres hovedsakelig via nyrene, og dosen bør derfor reduseres i henhold til graden av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Det er rapportert noen tilfeller av nevrologiske sekveler med aztreonam (f.eks. encefalopati, forvirring, epilepsi, bevissthetsforstyrrelser, bevegelsesforstyrrelser) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og i forbindelse med betalaktamoverdose (se pkt. 4.9).

Samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider) kan påvirke nyrefunksjonen negativt. CrCL bør overvåkes hos pasienter med endret nyrefunksjon, og dosen av Emblaveo bør justeres deretter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Forhøyede leverenzymer er observert med Emblaveo (se pkt. 4.8). Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales nøye overvåkning under behandling med Emblaveo.

Begrensninger i de kliniske dataene

Bruken av aztreonam-avibaktam til behandling av pasienter med cIAI, HAP, inkludert VAP, og cUVI, inkludert pyelonefritt, er basert på erfaring med aztreonam alene, farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser av aztreonam-avibaktam og på begrensede data fra den randomiserte kliniske studien av 422 voksne med cIAI eller HAP/VAP.

Bruken av aztreonam-avibaktam til å behandle infeksjoner som skyldes aerobe gramnegative organismer hos pasienter som har begrensede behandlingsalternativer, er basert på farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse for aztreonam-avibaktam og på begrensede data fra den randomiserte kliniske studien av 422 voksne med cIAI eller HAP/VAP (hvorav 17 pasienter med karbapenemresistente [meropenemresistente] organismer ble behandlet med Emblaveo), og den randomiserte kliniske studien av 15 voksne (hvorav 12 pasienter ble behandlet med Emblaveo) med alvorlige infeksjoner forårsaket av metallo-beta-laktamase (MBL)-produserende gramnegative bakterier (se pkt. 5.1).

Aktivitetsspektrum til aztreonam-avibaktam

Aztreonam har liten eller ingen effekt på de fleste *Acinetobacter* spp., grampositive organismer og anaerobes (se pkt. 4.2 og 5.1). Ytterligere antibakterielle legemidler skal brukes når man vet eller mistenker at disse patogenene bidrar til infeksjonsprosessen.

Avibaktams hemmende spektrum inkluderer mange av enzymene som inaktiverer aztreonam, inkludert beta-laktamaser i klasse A og beta-laktamaser i klasse C iht. Ambler-klassifisering. Avibaktam hemmer ikke klasse B-enzymene (metallo-beta-laktamaser) og klarer ikke å hemme mange av klasse D-enzymene. Aztreonam er generelt stabilt overfor hydrolyse av klasse B-enzymene (se pkt. 5.1).

Clostridioides difficile-assosiert diaré

Clostridioides (C.) difficile-assosiert diaré (CDAD) og pseudomembranøs kolitt er rapportert med aztreonam, og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Denne diagnosen bør vurderes hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av Emblaveo (se pkt. 4.8). Det bør vurderes å seponere behandlingen med Emblaveo og gi spesifikk behandling mot *C. difficile*. Legemidler som hemmer peristaltikken, skal ikke gis.

Ikke-følsomme organismer

Bruk av Emblaveo kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer, noe som kan kreve avbrudd i behandlingen eller andre egnede tiltak.

Forlengelse av protrombintid / økt aktivitet av orale antikoagulantia

Forlengelse av protrombintid er rapportert hos pasienter som får aztreonam (se pkt. 4.8). Ved samtidig forskrivning av oral antikoagulantia bør det iverksettes egnet overvåking, og det kan være nødvendig å justere dosen for å opprettholde ønsket antikoagulasjonsnivå.

Interferens med serologisk testing

Behandling med aztreonam kan føre til utvikling av en positiv direkte eller indirekte Coombs-test (direkte eller indirekte antiglobulintest) (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette legemidlet inneholder omtrent 44,6 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium (RDI) på 2 g for en voksen person.

Emblaveo kan fortynnes med oppløsninger som inneholder natrium (se pkt. 6.6), og dette bør vurderes

i forhold til den totale mengden natrium fra alle kilder som administreres til pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro er aztreonam og avibaktam substrater for de organiske aniontransportører OAT1 og OAT3 noe som kan bidra til det aktive opptaket fra blodet og påvirker dermed utskillelse via nyrene. Probenecid (en potent OAT-hemmer) hemmer opptaket av avibaktam med 56 % til 70 % *in vitro*, og har derfor potensialet til å endre eliminasjonen av avibaktam ved samtidig administrering. Siden det ikke er utført en klinisk interaksjonsstudie med aztreonam-avibaktam og probenecid, frarådes samtidig administrering av probenecid.

Aztreonam metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzymet. Avibaktam viste ingen signifikant hemming av cytokrom P450-enzymet og ingen induksjon av cytokrom P450 *in vitro* i det klinisk relevante eksponeringsområdet. Avibaktam hemmer ikke de renale eller hepatiske hovedtransportørene *in vitro* i det klinisk relevante eksponeringsområdet, derfor er interaksjonspotensialet via disse mekanismene vurdert som lave.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av aztreonam eller avibaktam hos gravide kvinner. Dyrestudier med aztreonam indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier med avibaktam har vist reproduksjonstoksisitet uten bevis for teratogene effekter (se pkt. 5.3).

Aztreonam/avibaktam skal kun brukes ved graviditet når dette er tydelig indisert, og kun dersom nytten for moren er større enn risikoen for barnet.

Amming

Aztreonam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i konsentrasjoner som er mindre enn 1 % av konsentrasjonene fra serum hos mor. Det er ukjent om avibaktam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med aztreonam/avibaktam skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten av avibaktam/aztreonam på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier med aztreonam eller avibaktam indikerer ingen skadelige effekter med tanke på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det kan oppstå bivirkninger (f.eks. svimmelhet) som kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som oppstod hos pasienter som ble behandlet med aztreonam/avibaktam (ATM-AVI), var anemi (6,9 %), diaré (6,2 %), økt alaninaminotransferase (ALAT) (6,2 %) og økt aspartataminotransferase (ASAT) (5,2 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert med aztreonam alene og/eller sett i de kliniske fase 2- og fase 3-studiene med Emblaveo (N = 305).

Bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor, er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Frekvens av bivirkninger av legemiddel etter organklassesystem

Organklassesystem	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Vulvovaginal candidiasis Underlivsinfeksjon	Superinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi Trombocytose Trombocytopeni	Økt antall eosinofile celler Leukocytose	Pancytopeni Nøytropeni Forlenget protrombintid Forlenget aktivert partiell tromboplastintid Positiv Coombs test Positiv direkte Coombs test Positiv indirekte Coombs test	
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktisk reaksjon Overfølsomhet for legemidler		
Psykiatriske lidelser	Forvirringstilstand	Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Encefalopati Hodepine Oral hypoestesi Dysgeusi	Anfall Parestesi	
Øyesykdommer			Diplopi	

Tabell 3. Frekvens av bivirkninger av legemiddel etter organklassesystem

Organklassesystem	Vanlige ≥ 1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til <1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til <1/1 000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo Tinnitus	
Hjertesykdommer		Ekstrasystoler		
Karsykdommer		Blødning Hypotensjon Flushing		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme	Dyspné Pipende pust Nysing Nesetetthet	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Oppkast Abdominale smerter	<i>Clostridium difficile</i> -kolitt Mage-tarm- blødning Munnsår	Pseudomembranøs kolitt Dårlig ånde	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartat- aminotransferase Økt alanin- aminotransferase Økte transaminaser	Økt gamma- glutamyltransf erase Økt alkalisk fosfatase i blod	Hepatitt Gulsott	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Angioødem Toksisk epidermal nekrolyse Eksfoliativ dermatitt Erythema multiforme Purpura Urtikaria		

Tabell 3. Frekvens av bivirkninger av legemiddel etter organklassesystem

Organklassesystem	Vanlige ≥ 1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til <1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til <1/1 000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
		Petekkier Pruritus Hyperhidrose		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi	
Sykdommer i nyre og urinveier		Økt kreatinin i blod		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Ømhet i brystene	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Flebitt Tromboflebitt Ekstravasasjon på infusjonsstedet Smerter på injeksjonsstedet Pyreksi	Ubehag i brystet Asteni	Uvelhetsfølelse	

Kounis syndrom

Akutt koronarsyndrom forbundet med en allergisk reaksjon (Kounis syndrom) er rapportert med andre betalaktamantibiotika.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til encefalopati, forvirring, epilepsi, bevissthetsforstyrrelser og bevegelserforstyrrelser, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Om nødvendig kan aztreonam og avibaktam delvis fjernes ved hemodialyse.

I løpet av en hemodialyseperiode på 4 timer blir 38 % av aztreonamdosen og 55 % av avibaktamdosen fjernet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre betalaktamantibakterielle midler, monobaktamer, ATC-kode: J01DF51

Virkningsmekanisme

Aztreonam hemmer syntese av bakteriell peptidoglykan cellevegg ved å binde seg til penicillinbindende proteiner (PBP), som fører til bakteriell cellysering og død. Aztreonam er generelt stabilt overfor hydrolyse av klasse B-enzymmer (metallo-beta-laktamaser).

Avibaktam er en ikke-beta-laktam, beta-laktamasehemmer som virker ved å danne en kovalent addukt med enzymet som er stabilt ved hydrolyse. Avibaktam hemmer beta-laktamaser i både Ambler klasse A og klasse C og noen enzymer i klasse D, inkludert beta-laktamaser med utvidet spektrum (ESBL), *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemase (KPC) og OXA-48 karbapenemaser, samt AmpC-enzymmer. Avibaktam hemmer ikke klasse B-enzymmer og klarer ikke å hemme mange av klasse D-enzymene.

Resistens

Bakterielle resistensmekanismer som potensielt kan påvirke aztreonam-avibaktam, inkluderer beta-laktamaseenzymer som er resistente mot hemming av avibaktam og i stand til å hydrolysere aztreonam, mutante eller ervervede PBP-er, nedsatt permeabilitet over yttermembranen for et av virkestoffene og aktiv efflukspumping av et av virkestoffene.

Antibakteriell aktivitet i kombinasjon med andre antibakterielle midler

Det ble ikke vist noen synergier eller antagonisme i studier av legemiddelkombinasjoner *in vitro* med aztreonam-avibaktam og amikacin, ciprofloksacin, kolistin, daptomycin, gentamicin, levofloksacin, linezolid, metronidazol, tigesyklin, tobramycin og vankomycin.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Tolkningskriterier for minste hemmende konsentrasjon (MIC) for følsomhetstesting er fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for aztreonam/avibaktam og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den antimikrobielle aktiviteten til aztreonam mot spesifikke patogener har vist seg å korrelere best med den prosentvise tiden som den frie legemiddelkonsentrasjonen overstiger den minste hemmende konsentrasjon av aztreonam-avibaktam over doseintervallet (%T > MIC av aztreonam-avibaktam). For avibaktam er den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK-PD) indeksen den prosentvise tiden som den frie legemiddelkonsentrasjonen overstiger en terskelkonsentrasjon over doseintervallet (%T > C_T).

Antibakteriell aktivitet mot spesifikke patogener

In vitro-studier tyder på at følgende patogener vil være følsomme for aztreonam-avibaktam i fravær av ervervede 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* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

In vitro-studier indikerer at følgende arter ikke er følsomme for aztreonam-avibaktam:

- *Acinetobacter* spp.
- Aerobe grampositive organismer
- Anaerobe organismer

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Emblaveo i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative bakterier hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell introduksjon

Det geometriske gjennomsnittet (CV%) av maksimal plasmakonsentrasjon ved steady-state ($C_{max,ss}$) og areal under tid/konsentrasjons-kurven over 24 timer ($AUC_{24,ss}$) for aztreonam og avibaktam hos fase 3-pasienter med normal nyrefunksjon (n = 127) etter flere 3-timers infusjoner med 1,5 g aztreonam / 0,5 g avibaktam administrert hver 6. time var henholdsvis 54,2 mg/l (40,8) og 11,0 mg/l (44,9), og 833 mg*t/l (45,8) og 161 mg*t/l (47,5). Farmakokinetiske parametere for aztreonam og avibaktam etter administrasjon av enkeltdoser og flere doser av aztreonam-avibaktam i kombinasjon samsvarte med de som ble bestemt når aztreonam eller avibaktam ble administrert alene.

Distribusjon

Proteinbindingen av avibaktam og aztreonam hos mennesker er konsentrasjonsuavhengig og lav, henholdsvis ca. 8 % og 38 %. Distribusjonsvolumet for aztreonam og avibaktam ved steady-state var sammenlignbare, henholdsvis ca. 20 l og 24 l hos pasienter med kompliserte intraabdominale infeksjoner etter flere doser av 1,5 g / 0,5 g aztreonam-avibaktam hver 6. time der infusjonen ble administrert over 3 timer.

Aztreonam passerer placenta og skilles ut i morsmelk.

Penetreringsevnen til aztreonam inn til lungeepitelvæske (ELF) er ikke studert klinisk. Et gjennomsnittlig forhold mellom konsentrasjon i luftveissekret og konsentrasjon i serum på 21 % til 60 % er rapportert hos intuberte pasienter 2 til 8 timer etter en enkel intravenøs dose på 2 g aztreonam.

Avibaktam penetrerer inn i ELF i luftveiene hos mennesker med konsentrasjoner på ca. 30 % av plasma. Konsentrasjon-tidsprofilene er like for ELF og plasma. Avibaktam trenger inn i det subkutane

vevet der det er hudinfeksjoner, med vevskonsentrasjoner som er omtrent like høye som konsentrasjonen av fritt legemiddel i plasma.

Penetrering av aztreonam inn i en intakt blod-hjerne-barriere er begrenset, noe som fører til lave nivåer av aztreonam i cerebrospinalvæsken (CSV) ved fravær av betennelse. Konsentrasjoner i CSV vil imidlertid øke når hjernehindene er betente.

Biotransformasjon

Aztreonam metaboliseres i liten grad. Hovedmetabolitten er inaktiv og dannes ved at betalaktamringen åpnes ved hydrolyse. Eliminasjonsdata indikerer at ca. 10 % av dosen skilles ut som denne metabolitten. Det ble ikke sett metabolisme av avibaktam i humane leverkulturer (mikrosomer og hepatocytter). Uendret avibaktam var den viktigste legemiddel-relaterte komponenten i humant plasma og urin etter dosering med [¹⁴C]-avibaktam.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for både aztreonam og avibaktam er omtrent 2 til 3 timer etter intravenøs administrering.

Aztreonam skilles ut i urinen ved aktiv tubulær sekresjon og glomerulær filtrasjon. Ca. 75–80 % av en intravenøs eller intramuskulær dose ble gjenfunnet i urinen. Komponentene i radioaktiviteten i urinen var uendret aztreonam (ca. 65 % gjenfunnet innen 8 timer), det inaktive beta-laktamringhydrolyseproduktet av aztreonam (ca. 7 %) og ukjente metabolitter (ca. 3 %). Ca. 12 % av aztreonam skilles ut via feces.

Avibaktam skilles ut uendret i urinen med en renal clearance på ca. 158 ml/min, noe som tyder på aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Prosentandelen uendret legemiddel som ble utskilt i urinen, var uavhengig av administrert dose, og den utgjorde 83,8 % til 100 % av avibaktamdosen ved steady-state. Mindre enn 0,25 % av avibaktam skilles ut via feces.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til både aztreonam og avibaktam er omtrent lineær over doseområdet som er undersøkt (1 500 mg til 2 000 mg aztreonam; 375 mg til 600 mg avibaktam). Ingen merkbar akkumulering av aztreonam eller avibaktam ble sett etter flere intravenøse infusjoner med 1 500 mg / 500 mg aztreonam-avibaktam administrert hver 6. time i opptil 11 dager hos friske voksne med normal nyrefunksjon.

Spesifikke populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjon av aztreonam og avibaktam er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig økning i avibaktam AUC er henholdsvis 2,6 ganger, 3,8 ganger, 7 ganger og 19,5 ganger hos personer med lett (her definert som CrCL 50 til 79 ml/min), moderat (her definert som CrCL 30 til 49 ml/min), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min, som ikke trenger dialyse) og nyresykdom i sluttstadiet, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (her definert som CrCL > 80 ml/min). Dosejustering er nødvendig hos pasienter med estimert CrCL ≤ 50 ml/min, se pkt. 4.2.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til avibaktam hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, uansett grad, er ikke undersøkt. Siden aztreonam og avibaktam ikke ser ut til å gjennomgå signifikant hepatisk metabolisme, er det ikke forventet at en systemisk clearance for noen av virkestoffene vil endres signifikant av nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter (≥ 65 år):

Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden av både aztreonam og avibaktam er økt, og plasmaclearance er redusert hos eldre, i samsvar med aldersrelatert reduksjon i renal clearance av aztreonam og avibaktam.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til aztreonam-avibaktam er ikke evaluert hos pediatriske pasienter.

Kjønn, rase og kroppsvekt

Farmakokinetikken til aztreonam-avibaktam var ikke signifikant påvirket av kjønn eller rase. I en farmakokinetisk analyse av populasjonen med aztreonam-avibaktam, ble det ikke sett noe klinisk relevant forskjell i eksponering hos voksne pasienter med kroppsmasse indeks (BMI) ≥ 30 kg/m² sammenlignet med voksne pasienter med BMI < 30 kg/m².

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aztreonam

Prekliniske data om aztreonam indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført med aztreonam ved intravenøs administrering.

Avibaktam

Prekliniske data om avibaktam indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført med avibaktam.

Toksitet av kombinasjonen av aztreonam og avibaktam

En 28 dager lang kombinasjonstoksikologisk studie på rotter viste at avibaktam ikke endret sikkerhetsprofilen til aztreonam når det ble gitt i kombinasjon.

Reproduksjonstoksitet

Dyrestudier med aztreonam indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, drektighet, embryo-/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling.

Hos drektige kaniner som fikk administrert avibaktam i doser på 300 og 1 000 mg/kg/dag var det en doserelatert lavere gjennomsnittlig fostervekt og forsinket ossifikasjon, potensielt relatert til maternal toksitet. Plasmaeksponeringsnivåer ved maternal og føtal NOAEL (100 mg/kg/dag) indikerer moderate til lave sikkerhetsmarginer.

Hos rotter ble det ikke sett uønskede effekter på embryoføtal utvikling eller fertilitet. Etter administrering av avibaktam gjennom drektighet og diegiving hos rotter var det ingen effekter på overlevelse, vekst eller utvikling hos avkommet. Det var imidlertid en økt insidens av utvidet nyrebekken og urinledere hos mindre enn 10 % av rotteavkommene der maternale eksponeringer var høyere enn eller lik ca. 2,8 ganger terapeutisk eksponering hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Arginin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Tørt pulver

2 år.

Etter rekonstituering

Det rekonstituerte hetteglasset skal brukes innen 30 minutter til klargjøring av infusjonsposen eller stamopløsningen som gir riktig dose ATM-AVI til intravenøs infusjon.

Etter fortynning

Infusjonsposer

Hvis den intravenøse oppløsningen klargjøres med natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller med Ringers-laktat oppløsning, er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 12 timer ved høyst 30 °C.

Hvis den intravenøse oppløsningen klargjøres med glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 6 timer ved høyst 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart, med mindre rekonstituering og fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk og må ikke overskride tid og temperatur som nevnt ovenfor.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml hetteglass av glass (type I) lukket med en gummipropp (klorbutyl) og forseglet med en aluminiumshette med et vippelukk («flip-off»-hette).

Dette legemidlet leveres i pakninger med 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret skal rekonstitueres med steril injeksjonsvæske, og dette konsentratet må deretter umiddelbart fortynnes før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs til gul oppløsning, uten synlige partikler.

Standard aseptiske teknikker skal brukes ved klargjøring og administrering av oppløsningen. Doser må bli tilberedt i en infusjonspose av passende størrelse.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Den totale tidsbruken fra man starter rekonstitusjonen og til man ferdigstiller den intravenøse infusjonen, bør ikke overstige 30 minutter.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) er et kombinasjonsprodukt. Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibaktam i et fast forhold på 3:1.

Instruksjoner for klargjøring av voksne doser i en INFUSJONSPØSE:

MERK: Følgende prosedyre beskriver trinnene for å klargjøre en infusjonsoppløsning med en sluttkonsentrasjon på 1,5–40 mg/ml **aztreonam** og 0,50–13,3 mg/ml **avibaktam**. Alle beregninger skal fullføres før man starter på disse trinnene.

1. Klargjør den **rekonstituerte oppløsningen (131,2 mg/ml aztreonam og 43,7 mg/ml avibaktam)**:
 - a) Stikk kanylen gjennom proppen på hetteglasset, og injiser 10 ml steril injeksjonsvæske.
 - b) Trekk ut kanylen og rist hetteglasset forsiktig til du har en klar, fargeløs til gul oppløsning uten synlige partikler.
2. Klargjør den **endelige oppløsningen** for infusjon (sluttkonsentrasjonen må være **1,5–40 mg/ml aztreonam og 0,50–13,3 mg/ml avibaktam**):

Infusjonspose: Den rekonstituerte oppløsningen skal fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen til en infusjonspose som inneholder et av følgende: natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers-laktat oppløsning.

Se tabell 4 nedenfor.

Tabell 4. Klargjøring av Emblaveo-doser for voksne i INFUSJONSPØSE

Totaldose (aztreonam/avibaktam)	Volum som skal trekkes opp fra det rekonstituerte hetteglasset	Endelig volum etter fortynning i infusjonspose ^{a,b}
2 000 mg / 667 mg	15,2 ml	50 ml til 250 ml
1 500 mg / 500 mg	11,4 ml	50 ml til 250 ml
1 350 mg / 450 mg	10,3 ml	50 ml til 250 ml
750 mg / 250 mg	5,7 ml	50 ml til 250 ml
675 mg / 225 mg	5,1 ml	50 ml til 250 ml
Alle andre doser	Volum (ml) beregnet basert på nødvendig dose: Dose (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam eller Dose (mg avibaktam) ÷ 43,7 mg/ml avibaktam	Volum (ml) vil variere basert på størrelsen på infusjonsposen og foretrukket sluttkonsentrasjon (må være 1,5–40 mg/ml aztreonam og 0,50–13,3 mg/ml avibaktam)

- a Fortynn til sluttkonsentrasjonen av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (sluttkonsentrasjonen av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) for bruksstabilitet i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av opptil 12 timer ved høyst 30 °C for infusjonsposer som inneholder natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers-laktat oppløsning.
- b Fortynn til sluttkonsentrasjonen av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (sluttkonsentrasjonen av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) for bruksstabilitet i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av opptil 6 timer ved høyst 30 °C for infusjonsposer som inneholder glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1808/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
aztreonam/avibactam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder arginin og natrium.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning
Hetteglass til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Les pakningsvedlegget for informasjon om holdbarhet etter rekonstituering og fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1808/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
aztreonam/avibaktam
(aztreonam/avibactam)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Emblaveo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Emblaveo
3. Hvordan du bruker Emblaveo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Emblaveo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Emblaveo er og hva det brukes mot

Hva Emblaveo er

Emblaveo er et antibiotikum som inneholder to virkestoffer, aztreonam og avibaktam.

- Aztreonam tilhører gruppen av antibiotika som kalles «monobaktamer». Det kan drepe visse typer bakterier (kalt for gramnegative bakterier).
- Avibaktam er en «betalaktamasehemmer» som hjelper aztreonam å drepe enkelte bakterier som det ikke kan drepe på egen hånd.

Hva Emblaveo brukes mot

Emblaveo brukes hos voksne til å behandle:

- kompliserte bakterielle infeksjoner i abdomen (mage og tarm) hvor infeksjonen har spredd seg til bukhulen (rommet i magen og tarmen)
- sykehuservvert lungebetennelse (en bakteriell infeksjon i lungene som oppstår på sykehus), inkludert ventilatorassosiert lungebetennelse (lungebetennelse som oppstår hos pasienter som bruker respirator, en maskin som hjelper pasienten å puste)
- kompliserte urinveisinfeksjoner (dvs. som er vanskelig å behandle siden infeksjonen har spredd seg til andre deler av kroppen eller fordi pasienten har andre tilstander), inkludert pyelonefritt (nyrebekkenbetennelse)
- infeksjoner som er forårsaket av gramnegative bakterier som andre antibiotika ikke klarer å drepe.

2. Hva du må vite før du får Emblaveo

Du skal ikke få Emblaveo dersom:

- du er allergisk overfor aztreonam, avibaktam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (hevelse i ansikt, hender, føtter, lepper, tunge eller svelg, problemer med å svelge eller puste, eller en alvorlig hudreaksjon) mot andre antibiotika som tilhører penicillin-, cefalosporin- eller karbapenem-gruppen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Emblaveo dersom:

- du noen gang har hatt en allergisk reaksjon (selv om det kun var hudutslett) mot andre antibiotika. Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløe, utslett på huden eller pustevansker.
- du har nyreproblemer eller hvis du tar medisiner som påvirker nyrefunksjonen din, som for eksempel andre antibiotika kjent som aminoglykosider (streptomycin, neomycin, gentamicin). Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan legen gi deg en lavere dose med Emblaveo og kanskje ta regelmessige blodprøver under behandlingen for å kontrollere nyrefunksjonen din. Med mindre dosen reduseres, kan du i tillegg ha en høyere risiko for å få alvorlige bivirkninger som påvirker nervesystemet ditt som encefalopati (en lidelse i hjernen som kan være forårsaket av sykdom, skade, legemidler eller kjemikalier) på grunn av økte nivåer av Emblaveo. Symptomer på encefalopati inkluderer forvirring, anfall og endret mental funksjon (se avsnitt 3: Dersom du får mer Emblaveo enn du burde).
- du har leverproblemer. Legen din vil ta regelmessige blodprøver under behandlingen for å kontrollere leveren din, siden det er observert en økning i leverenzymmer ved bruk av Emblaveo.
- du tar medisiner kjent som blodfortynnende (legemidler som hindrer blodet i å koagulere). Emblaveo kan påvirke blodkoagulasjonen. Legen din vil overvåke dine blodverdier for å undersøke om dosen med blodfortynnende må endres under behandling med Emblaveo.

Snakk med legen din dersom du opplever følgende etter at du startet behandlingen med Emblaveo:

- kraftig, langvarig eller blodig diaré. Det kan være tegn på en betennelse i tykktarmen. Det kan være nødvendig å avbryte behandlingen med Emblaveo og starte spesifikk behandling mot diaré (se avsnitt 4: Mulige bivirkninger).
- andre infeksjoner. Det er en liten mulighet for at du kan få en annen infeksjon forårsaket av en annen bakterie under eller etter behandlingen med Emblaveo.

Laboratorieprøver

Fortell legen din at du bruker Emblaveo dersom du skal ta noen prøver. Dette er fordi du kan få et unormalt resultat på en prøve som kalles direkte eller indirekte Coombs test. Denne testen påviser antistoffer som angriper de røde blodcellene dine.

Barn og ungdom

Emblaveo skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke er kjent om det er trygt å bruke dette legemidlet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Emblaveo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med legen din før du bruker Emblaveo hvis du tar noen av følgende legemidler:

- et legemiddel mot urinsyregikt kalt probenecid

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dette legemidlet kan skade ditt ufødte barn. Det skal kun brukes ved graviditet hvis legen vurderer det som nødvendig, og kun dersom nytten for moren er større enn risikoen for barnet.

Dette legemidlet kan gå over i morsmelken. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med dette legemidlet skal avstås fra.

Kjøring og bruk av maskiner

Emblaveo kan forårsake bivirkninger, f.eks. svimmelhet som kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner. Du skal ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner dersom du opplever bivirkninger som f.eks. svimmelhet (se avsnitt 4: Mulige bivirkninger).

Emblaveo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder omtrent 44,6 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 2,2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Emblaveo

Emblaveo vil bli gitt til deg av en lege eller en sykepleier.

Hvor mye som skal gis

Emblaveo gis som et drypp direkte inn i en vene («intravenøs infusjon»). Den vanlige dosen er ett hetteglass (som inneholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibaktam) hver 6. time. Den første dosen er høyere (2 g aztreonam og 0,67 g avibaktam). Infusjonen vil ta 3 timer. Behandlingen varer vanligvis fra 5 til 14 dager, avhengig av hvilken type infeksjon du har og hvordan du responderer på behandlingen.

Personer med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer, kan det hende at legen din gir deg en lavere dose og øker tiden mellom dosene. Dette er fordi Emblaveo skilles ut fra kroppen din via nyrene. Hvis du har nedsatt nyrefunksjon kan mengden med Emblaveo i blodet ditt øke.

Dersom du får mer Emblaveo enn du burde

Emblaveo vil bli gitt til deg av en lege eller en sykepleier, så det er lite sannsynlig at du vil få for mye legemiddel. Dersom du opplever bivirkninger eller tror at du har fått for mye Emblaveo, må du si fra til legen eller sykepleieren med en gang. Du må si fra til legen om du opplever forvirring, endret mental funksjon, bevegelsesproblemer eller anfall.

Dersom en dose med Emblaveo blir glemt

Dersom du tror at du har gått glipp av en dose, fortell det til legen eller sykepleieren med en gang.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene. Det kan hende du trenger øyeblikkelig helsehjelp:

- hevelse i ansikt, lepper, øyne, tunge og/eller svelg, elveblest og problemer med å svelge eller puste. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon eller angioødem som kan være dødelig.
- kraftig, vedvarende eller blodig diaré (som kan være forbundet med magesmerter eller feber). Dette kan oppstå under eller etter behandling med antibiotika og kan være et tegn på alvorlig betennelse i tarmen. Dersom dette skjer, skal du ikke ta legemidler som stopper eller hemmer bevegelse i tarmen.
- plutselig utbrudd av et kraftig hudutslett, blemmer eller avflassing av huden, eventuelt i kombinasjon med høy feber eller leddsmerter (dette kan være tegn på mer alvorlige medisinske tilstander som toksisk epidermal nekrolyse, eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme).

Disse alvorlige bivirkningene er mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

Andre bivirkninger

Fortell lege eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- reduksjon i antall røde blodceller – påvist i blodprøver
- endring i antall av enkelte typer blodceller (kalt «blodplater») – vist i blodprøver
- forvirring
- svimmelhet
- diaré
- føle seg syk (kvalme) eller være syk (oppkast)
- magesmerter
- økt antall av visse leverenzymer – vist i blodprøver
- utslett
- betennelse i en vene
- betennelse i en vene forbundet med en blodpropp
- smerte eller hevelse ved injeksjonsstedet
- feber

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- økt antall av enkelte typer hvite blodceller (kalt «eosinofile» og «leukocytter») – vist i blodprøver
- problemer med å sovne og med å opprettholde søvnen
- encefalopati (en tilstand som påvirker hjernen og forårsaker endret mental tilstand og forvirring)
- hodepine
- nedsatt evne til å føle berøring, smerte og temperatur i munnen
- smaksforstyrrelser
- ekstra hjerteslag
- blødning
- lavt blodtrykk
- rødhet i ansiktet
- store sammentrekninger i luftveismuskulaturen som forårsaker pustevansker
- mageblødning
- munnsår
- økt nivå av enkelte stoffer i blodet (gammaglutamyltransferase, alkalisk fosfatase i blodet, kreatinin)
- kløe
- lilla flekker som blåmerker, små røde flekker
- overdreven svette
- brystmerter
- svakhet

Sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- soppinfeksjoner i skjeden
- lavt antall blodceller (pancytopeni)
- signifikant reduksjon i en type hvite blodceller (kalt «nøytrofile granulocytter») som bekjemper infeksjoner – vist i blodprøver
- lengre tid før et kutt slutter å blø
- spontane blåmerker
- unormalt resultat på en test som kalles direkte eller indirekte Coombs test. Denne testen påviser antistoffer som angriper dine røde blodceller
- krampeanfoll
- følelser som nummenhet, kribling, prikking og stikking
- dobbeltsyn
- en følelse av alt går rundt
- ringing eller summing i ørene
- pustevansker

- unormale pustelyder (pipende pust)
- nysing
- tett nese
- dårlig ånde
- betennelse i leveren
- gulfarging av hud og øyne
- muskelsmerter
- øm i brystet
- generell sykdomsfølelse

Ikke kjent: (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- superinfeksjon (en ny infeksjon som oppstår etter at du har blitt behandlet for den første infeksjonen)

Plutselige brystmerter, som kan være et tegn på en potensielt alvorlig allergisk reaksjon kalt Kounis syndrom, har blitt observert med andre legemidler av samme type. Hvis du får dette, må du kontakte lege eller sykepleier umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Emblaveo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt etiketten på hetteglasset og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Emblaveo

- Virkestoffer er aztreonam og avibaktam. Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam (se avsnitt 2: Emblaveo inneholder natrium).
- Det andre innholdsstoffet er arginin.

Hvordan Emblaveo ser ut og innholdet i pakningen

Emblaveo er et hvitt til lysegult pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass av glass med gummipropp og aluminiumsforssegling med vippelukk. Det er tilgjengelig i pakninger med 10 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgia

Tilvirker

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Se preparatomtalen før forskrivning.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler unntatt natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller Ringers-laktat oppløsning, som nevnt nedenfor.

Pulveret skal rekonstitueres med steril injeksjonsvæske, og dette konsentratet må deretter umiddelbart fortynnes før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs til gul oppløsning, uten synlige partikler.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) er et kombinasjonsprodukt. Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibaktam i et fast forhold på 3:1.

Standard aseptiske teknikker skal brukes ved klargjøring og administrering av oppløsningen. Doser må bli tilberedt i en infusjonspose av passende størrelse.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Den totale tidsbruken fra man starter rekonstitusjonen og til man ferdigstiller den intravenøse infusjonen, bør ikke overstige 30 minutter.

Instruksjoner for klargjøring av voksne doser i en INFUSJONSPOSE:

MERK: Følgende prosedyre beskriver trinnene for å klargjøre en infusjonsoppløsning med en sluttkonsentrasjon på 1,5–40 mg/ml **aztreonam** og 0,50–13,3 mg/ml **avibaktam**. Alle beregninger skal fullføres før man starter på disse trinnene.

1. Klargjør den **rekonstituerte oppløsningen (131,2 mg/ml aztreonam og 43,7 mg/ml avibaktam)**:
 - a) Sett inn kanylen gjennom proppen på hetteglasset, og injiser 10 ml steril injeksjonsvæske.
 - b) Trekk ut kanylen og rist hetteglasset forsiktig til du har en klar, fargeløs til gul oppløsning uten synlige partikler.
2. Klargjør den **endelige oppløsningen** for infusjon (sluttkonsentrasjonen må være **1,5–40 mg/ml aztreonam og 0,50–13,3 mg/ml avibaktam**):

Infusjonspose: Den rekonstituerte oppløsningen skal fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen til en infusjonspose som inneholder et av følgende: natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers-laktat, oppløsning.

Se tabell 1 nedenfor.

Tabell 1: Klargjøring av Emblaveo-doser for voksne i INFUSJONSPOSE

Totaldose (aztreonam/avibaktam)	Volum som skal trekkes opp fra det rekonstituerte hetteglasset	Endelig volum etter fortynning i infusjonspose^{1,2}
2 000 mg / 667 mg	15,2 ml	50 ml til 250 ml
1 500 mg / 500 mg	11,4 ml	50 ml til 250 ml
1 350 mg / 450 mg	10,3 ml	50 ml til 250 ml
750 mg / 250 mg	5,7 ml	50 ml til 250 ml
675 mg / 225 mg	5,1 ml	50 ml til 250 ml
Alle andre doser	Volum (ml) beregnet basert på nødvendig dose: Dose (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam eller Dose (mg avibaktam) ÷ 43,7 mg/ml avibaktam	Volum (ml) vil variere basert på størrelsen på infusjonsposen og foretrukket sluttkonsentrasjon (må være 1,5–40 mg/ml aztreonam og 0,50–13,3 mg/ml avibaktam)

- 1 Fortynn til sluttkonsentrasjonen av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (sluttkonsentrasjonen av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) for bruksstabilitet i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av opptil 12 timer ved høyst 30 °C for infusjonsposer som inneholder natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers-laktat oppløsning.
- 2 Fortynn til sluttkonsentrasjonen av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (sluttkonsentrasjonen av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) for bruksstabilitet i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av opptil 6 timer ved høyst 30 °C for infusjonsposer som inneholder glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart, med mindre rekonstituering og fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk og må ikke overskride tid og temperatur som nevnt ovenfor.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.