

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Emblaveo 1,5 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1,5 g азтреонам (aztreonam) и авибактам натрий (avibactam sodium), еквивалентен на 0,5 g авибактам.

След реконституиране 1 ml разтвор съдържа 131,2 mg азтреонам и 43,7 mg авибактам (вж. точка 6.6).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Emblaveo съдържа приблизително 44,6 mg натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).

Бяла до бледожълта лиофилизирана компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Emblaveo е показан за лечение на следните инфекции при възрастни пациенти (вж. точки 4.4 и 5.1):

- усложнена интраабдоминална инфекция (уИАИ);
- вътреболнична пневмония (ВБП), включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (ventilator-associated pneumonia, VAP) ;
- усложнена инфекция на пикочните пътища (уИПП), включително пиелонефрит.

Emblaveo също така е показан за лечение на инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни микроорганизми при възрастни пациенти с ограничени възможности за лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се Emblaveo да се използва за лечение на инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни микроорганизми при възрастни пациенти с ограничени възможности за лечение само след консултация с лекар с подходящ опит в лечението на инфекциозни заболявания.

Дозировка

Дозирание при възрастни с изчислен креатининов клирънс (CrCl) >50 ml/min

В таблица 1 е показана препоръчителната интравенозна доза при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) >50 ml/min. Единична натоварваща доза е последвана от поддържащи дози,

които започват при следващия интервал на прилагане.

Таблица 1. Препоръчителна интравенозна доза според вида на инфекцията при възрастни пациенти с CrCl^a >50 ml/min

Вид инфекция	Доза азтреонам/авибактам		Продължителност на инфузията	Интервал на прилагане	Продължителност на лечението
	Натоварваща	Поддържаща			
уИАИ ^б	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 часа	На всеки 6 часа	5-10 дни
ВБП, включително VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 часа	На всеки 6 часа	7-14 дни
уИПП, включително пиелонефрит	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 часа	На всеки 6 часа	5-10 дни
Инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни микроорганизми, при пациенти с ограничени възможности за лечение	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 часа	На всеки 6 часа	Продължителността е в зависимост от мястото на инфекцията и може да трае до 14 дни

- Изчислен по формулата на Cockcroft-Gault.
- Да се използва в комбинация с метронидазол, когато е известно или се подозира, че анаеробни патогени допринасят за инфекциозния процес.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (изчислен CrCl от >50 до ≤80 ml/min.).

В таблица 2 са показани корекциите на препоръчителната доза при пациенти с изчислен креатининов клирънс ≤50 ml/min. Единична натоварваща доза е последвана от поддържащи дози, които започват при следващия интервал на прилагане.

Таблица 2. Препоръчителни дози при пациенти с изчислен CrCl ≤50 ml/min

Изчислен CrCl (ml/min) ^a	Доза азтреонам/авибактам ^б		Продължителност на инфузията	Интервал на прилагане
	Натоварваща	Поддържаща		
>30 до ≤50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 часа	На всеки 6 часа
>15 до ≤30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 часа	На всеки 8 часа
≤15 ml/min, на периодична хемодиализа ^{в,г}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 часа	На всеки 12 часа

- Изчислен по формулата на Cockcroft-Gault.
- Препоръките за дозиране се основават на ФК моделиране и симулация.
- Азтреонам и авибактам се отстраняват чрез хемодиализа; прилагането на Emblaveo в дните на хемодиализа трябва да се извършва след приключване на хемодиализата.
- Азтреонам/авибактам не трябва да се използва при пациенти с CrCl ≤15 ml/min, освен ако не се започне хемодиализа или друга форма на бъбречнозаместителна терапия.

При пациентите с бъбречно увреждане се препоръчва внимателно проследяване на изчисления креатининов клирънс (вж. точки 4.4 и 5.2).

Данните са недостатъчни, за да се дадат препоръки относно корекцията на дозата при пациенти, подложени на бъбречнозаместителна терапия, различна от хемодиализа (напр. непрекъснатата вено-венозна хемофилтрация или перитонеална диализа). Пациентите, подложени на непрекъснатата бъбречнозаместителна терапия (continuous renal replacement therapy, CRRT), се нуждаят от по-висока доза в сравнение с пациентите на хемодиализа. При пациентите на непрекъснатата бъбречнозаместителна терапия дозата следва да бъде коригирана в зависимост от клирънса на CRRT (CLCRRT в ml/min).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Emblaveo при педиатрични пациенти на възраст <18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Emblaveo се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 3 часа.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към какъвто и да е друг вид бета-лактамно антибактериално средство, (напр. пеницилини, цефалоспорини или карбапенеми).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Преди започване на лечение трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за реакции на свръхчувствителност към азтреонам или други бета-лактамни лекарствени продукти. Emblaveo е противопоказан при пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни средства (вж. точка 4.3). Допълнително е необходимо повишено внимание при прилагането на азтреонам/авибактам при пациенти с анамнеза за някакъв друг вид реакция на свръхчувствителност към други бета-лактамни лекарствени продукти. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност лечението с Emblaveo трябва да се прекрати незабавно и трябва да се предприемат адекватни спешни мерки.

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане се препоръчва внимателно проследяване по време на лечението с Emblaveo. Азтреонам и авибактам се елиминират главно чрез бъбреците и поради това дозата трябва да бъде намалена в зависимост от степента на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Има съобщения за неврологични последици при приложение на азтреонам (напр. енцефалопатия, обърканост, епилепсия, нарушено съзнание, двигателни разстройства) при пациенти с бъбречно увреждане и във връзка с предозиране с бета-лактами (вж. точка 4.9).

Съпътстващото лечение с нефротоксични продукти (напр. аминокликозиди) може неблагоприятно да засегне бъбречната функция. CrCl трябва да се проследява при пациенти с променяща се бъбречна функция и дозата Emblaveo съответно да се коригира (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Наблюдавани са повишени чернодробни ензими при лечение с Emblaveo (вж. точка 4.8). При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва внимателно проследяване по време на лечението с Emblaveo.

Ограничения, свързани с клиничните данни

Употребата на азтреонам/авибактам за лечение на пациенти с уИАИ, ВБП, включително VAP, и уИПП, включително пиелонефрит, се основава на опита с азтреонам самостоятелно, фармакокинетични-фармакодинамични анализи на азтреонам/авибактам и на ограничени данни от рандомизирано клинично проучване при 422 възрастни с уИАИ или ВБП/VAP.

Употребата на азтреонам/авибактам за лечение на инфекции, дължащи се на Грам-отрицателни микроорганизми, при пациенти с ограничени възможности за лечение се основава на фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ на азтреонам/авибактам и на ограничени данни от рандомизирано клинично проучване при 422 възрастни с уИАИ или ВБП/VAP (от които 17 пациенти с карбапенем-резистентни [меропенем-резистентни] микроорганизми са лекувани с Emblaveo) и от рандомизираното клинично проучване при 15 възрастни (от които 12 пациенти са лекувани с Emblaveo) със сериозни инфекции, дължащи се на метало- β -лактамаза (MBL)-произвеждащи Грам-отрицателни бактерии (вж. точка 5.1).

Спектър на действие на азтреонам/авибактам

Азтреонам е със слаба или липсваща активност срещу повечето *Acinetobacter* spp., Грам-положителни микроорганизми и анаероби (вж. точки 4.2 и 5.1). Трябва да се използват допълнителни антибактериални лекарствени продукти, когато е известно или се подозира, че тези патогени допринасят за инфекциозния процес.

Спектърът на инхибираща активност на авибактам включва много от ензимите, които инактивират азтреонам, включително Ambler клас А β -лактамази и клас С β -лактамази. Авибактам не инхибира ензими клас В (метало- β -лактамази) и не може да инхибира много от ензимите клас D. Азтреонам като цяло е устойчив на хидролиза от ензими клас В (вж. точка 5.1).

Диария, свързана с *Clostridioides difficile*

Съобщава се за диария, свързана с *Clostridioides (C.) difficile* (CDAD), и псевдомембранозен колит при приложение на азтреонам, чиято тежест може да варира от лека до животозастрашаваща. Тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти с диария по време на или след приложението на Emblaveo (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Emblaveo и прилагане на специфично лечение за *C. difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

Нечувствителни организми

Употребата на Emblaveo може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, което може да наложи прекъсване на лечението или други подходящи мерки.

Удължаване на протромбиновото време/повишаване на активността на перорални антикоагуланти

Съобщава се за удължаване на протромбиновото време при пациенти, получаващи азтреонам

(вж. точка 4.8). Трябва да се предприеме съответно проследяване, когато са предписани съпътстващи перорални антикоагуланти, и може да са необходими корекции на дозата им за поддържане на желаните нива на антикоагулантно действие.

Повлияване на серологичните изследвания

По време на лечението с азтреонам може да се позитивира директният или индиректният тест на Coombs (директен или индиректен антиглобулинов тест) (вж. точка 4.8).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 44,6 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 2,2% от препоръчителния максимален дневен прием (ПДП) 2 g натрий за възрастен на СЗО.

Emblaveo може да се разрежда с разтвори, съдържащи натрий (вж. точка 6.6) и това трябва да се вземе предвид във връзка с общото количество натрий от всички източници, които ще бъдат приложени на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro азтреонам и авибактам са субстрати на органичните анионни транспортери OAT1 и OAT3, които може да допринасят за активния ъптейк от кръвния компартимент и по този начин за бъбречната екскреция. Пробенецид (мощтен инхибитор на OAT) инхибира ъптейка на авибактам с 56% до 70% *in vitro* и затова има потенциала да промени елиминирането на авибактам при едновременно приложение. Тъй като не е провеждано клинично проучване на взаимодействието между азтреонам/авибактам и пробенецид, едновременното им приложение с пробенецид не се препоръчва.

Азтреонам не се метаболизира от цитохром P450 ензими. *In vitro* авибактам не показва значително инхибиране на цитохром P450 ензимите и не индуцира цитохром P450 в клинично приложимия диапазон на експозиция. Авибактам не инхибира основните бъбречни или чернодробни транспортери *in vitro* в клинично приложимия диапазон на експозиция, поради което се счита, че потенциалът за лекарствено взаимодействие чрез тези механизми е нисък.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на азтреонам или авибактам при бременни жени. Проучванията при животни с азтреонам не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Проучванията при животни с авибактам показват репродуктивна токсичност без данни за тератогенни ефекти (вж. точка 5.3).

Азтреонам/авибактам трябва да се използва по време на бременност само при ясни показания и единствено, ако ползата за майката превишава риска за детето.

Кърмене

Азтреонам се екскретира в кърмата в концентрации, които са по-ниски от 1% от тези в едновременно получен серум от майката. Не е известно дали авибактам се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се реши дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да се въздържа от терапия с азтреонам/авибактам, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на азтреонам/авибактам върху фертилитета. Проучванията при животни с азтреонам или авибактам не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е да възникнат нежелани реакции (напр. замаяност), които могат слабо да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции (НЛР) при пациентите, лекувани с азтреонам/авибактам (ATM/AVI), са анемия (6,9%), диария (6,2%), повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (6,2%) и повишена аспартат аминотрансфераза (AST) (5,2%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните НЛР се съобщават с азтреонам самостоятелно и/или са установени по време на клинични изпитвания фаза 2 и фаза 3 с Emblaveo (N = 305).

НЛР, изброени в таблицата по-долу, са представени по системо-органен клас (СОК) и категории по честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции по системо-органен клас

Системо-органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Вулвовагинална кандидоза Вагинална инфекция	Суперинфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия Тромбоцитоза Тромбоцитопения	Повишен брой на еозинофилите Левкоцитоза	Панцитопения Неутропения Удължено протромбиново време Удължено активирано парциално тромбoplastиново време	

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции по системо-органен клас

Системо-органен клас	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			Положителен тест на Coombs Положителен директен тест на Coombs Положителен индиректен тест на Coombs	
Нарушения на имунната система		Анафилактична реакция Лекарствена свръхчувствителност		
Психични нарушения	Състояние на обърканост	Безсъние		
Нарушения на нервната система	Замаяност	Енцефалопатия Главоболие Хипестезия в устната кухина Дисгеузия	Гърч Парестезия	
Нарушения на очите			Диплопия	
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго Тинитус	
Сърдечни нарушения		Екстрасистоли		
Съдови нарушения		Хеморагия Хипотония Зачервяване		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм	Диспнея Хрипове Кихане Назална конгестия	
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене	Колит, причинен от <i>Clostridioides difficile</i>	Псевдомембранозен колит Лош дъх	

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции по системо-органен клас

Системо-органен клас	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
	Повръщане Коремна болка	Стомашно-чревна кървене Язви в устата		
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза Повишени трансминази	Повишена гама-глутамилтрансфераза Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Хепатит Жълтеница	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Ангиоедем Токсична епидермална некролиза Ексфолиативен дерматит Еритема мултиформе Пурпура Уртикария Петехии Пруритус Хиперхидроза		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен креатинин в кръвта		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Чувствителност на гърдите	
Общи нарушения и	Флебит	Дискомфорт в гърдния кош	Отпадналост	

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции по системо-органен клас

Системо-органен клас	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
ефекти на мястото на приложение	Тромбофлебит Екстравазация на мястото на инфузията Болка на мястото на инжектиране Пирексия	Астения		

Синдром на Kounis

Съобщава се за остър коронарен синдром, свързан с алергична реакция (синдром на Kounis), при други бета-лактамни антибиотици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането може да предизвика енцефалопатия, обърканост, епилепсия, нарушено съзнание и двигателни нарушения, особено при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Ако е необходимо, азтреонам и авибактам могат да бъдат частично отстранени чрез хемодиализа.

По време на 4-часов сеанс на хемодиализа се отстраняват 38% от дозата азтреонам и 55% от дозата авибактам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системна употреба, други бета-лактамни антибактериални средства, монобактами, АТС код: J01DF51

Механизъм на действие

Азтреонам инхибира синтеза на пептидогликан в бактериалната клетъчна стена след свързване с пеницилин-свързващите протеини (penicillin-binding proteins, PBP), което води до лизис на бактериалната клетка и смърт. Азтреонам като цяло е устойчив на хидролиза от ензими от клас В (метало-β-лактамази).

Авибактам е не β -лактамнен инхибитор на β -лактамазата, действащ чрез образуване на ковалентен аддукт с ензима, който е устойчив на хидролиза. Авибактам инхибира β -лактамази и от Ambler клас А, и от клас С, както и някои ензими от клас D, включително β -лактамази с разширен спектър (extended-spectrum β -lactamases, ESBL), *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза (КРС) и ОХА-48 карбапенемази и AmpC ензими. Авибактам не инхибира ензими от клас В и не може да инхибира много от ензимите от клас D.

Резистентност

Механизмите на бактериална резистентност, които потенциално могат да засегнат азтреонам/авибактам, включват β -лактамазни ензими, рефрактенни на инхибиране от авибактам и с възможност да хидролизират азтреонам, мутантни или придобити РВР, понижена пропускливост на външната мембрана за всяко от съединенията и активен ефлукс на всяко от съединенията.

Антибактериална активност в комбинация с други антибактериални средства

Не са наблюдавани синергизъм или антагонизъм при *in vitro* проучвания за комбиниране с лекарства между азтреонам/авибактам и амикацин, ципрофлоксацин, колистин, даптомицин, гентамицин, левофлоксацин, линезолид, метронидазол, тигециклин, тобрамицин и ванкомицин.

Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за МІС (минималната инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за азтреонам/авибактам и са изброени тук: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Доказано е, че антимикробната активност на азтреонам срещу специфични патогени най-добре корелира с времето на задържане на концентрацията на свободното лекарство над минималната инхибираща концентрация на азтреонам/авибактам в дозовия интервал в проценти (%fT > МІС на азтреонам/авибактам). За авибактам индексът фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД) е времето на задържане на концентрацията на свободното лекарство над праговата концентрация в дозовия интервал в проценти (%fT > C_T).

Антибактериална активност срещу специфични патогени

In vitro проучванията предполагат, че следните патогени ще са чувствителни към азтреонам/авибактам при отсъствие на придобити механизми на резистентност:

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

- *Citrobacter freundii* комплекс
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae* комплекс
- *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 проучванията сочат, че следните видове не са чувствителни към азтреонам/авибактам:

- *Acinetobacter* spp.
- Аеробни Грам-положителни микроорганизми
- Анаеробни микроорганизми

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Emblaveo в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на инфекции, предизвикани от аеробни Грам-отрицателни бактерии при пациенти с ограничени възможности за лечение (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Обща информация

Средно геометричната (CV%) стойност на максимална плазмена концентрация в стационарно състояние ($C_{max,ss}$) и площта под кривата концентрация/време за 24 часа ($AUC_{24,ss}$) на азтреонам и авибактам при пациенти в проучване фаза 3 с нормална бъбречна функция ($n = 127$) след многократни 3-часови инфузии на 1,5 g азтреонам/0,5 g авибактам, прилагани на всеки 6 часа, са съответно 54,2 mg/l (40,8) и 11,0 mg/l (44,9) и съответно 833 mg*h/l (45,8) и 161 mg*h/l (47,5). Фармакокинетичните параметри на азтреонам и авибактам след еднократно и многократно приложение на азтреонам/авибактам в комбинация са сходни с параметрите, установени при самостоятелно приложение на азтреонам или авибактам.

Разпределение

Свързването на авибактам и азтреонам с човешките плазмени протеини е независимо от концентрацията и е в ниска степен, съответно приблизително 8% и 38%. Обемите на разпределение в стационарно състояние на азтреонам и авибактам са сравними и са съответно около 20 l и 24 l при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции след многократно приложение на дози 1,5 g/0,5 g азтреонам/авибактам на всеки 6 часа, приложени чрез инфузия в продължение на 3 часа.

Азтреонам преминава през плацентата и се екскретира в кърмата.

Проникването на азтреонам в течността, покриваща бронхиалния епител (epithelial lining fluid, ELF) не е проучвано клинично; съобщава се, че средното съотношение на концентрацията в бронхиалните секрети към концентрацията в серума е 21% до 60% при интубирани пациенти от 2 до 8 часа след единична интравенозна доза азтреонам 2 g.

Авибактам прониква в ELF на бронхите при хора при концентрации около 30% от тези в плазмата и се наблюдава сходен профил на концентрация-време между ELF и плазма. Авибактам прониква в подкожната тъкан на местата на кожните инфекции, като концентрацията в тъканите е приблизително равна на концентрацията на свободното лекарство в плазмата.

Преминаването на азтреонам през интактна кръвно-мозъчна бариера е ограничено, което води до ниски нива на азтреонам в ликвора при отсъствие на възпаление; докато при наличие на възпаление на менингите концентрациите в ликвора са повишени.

Биотрансформация

Азтреонам не се метаболизира екстензивно. Основният метаболит е неактивен и се образува чрез отваряне на бета-лактамния пръстен поради хидролиза. Данните за възстановяването сочат, че около 10% от дозата се екскретира под формата на този метаболит. Не се наблюдава метаболизъм на авибактам в препарати от човешки черен дроб (микрозоми и хепатоцити). Непромененият авибактам е основният компонент, свързан с лекарството, който се открива в човешката плазма и урината след прилагане на [¹⁴C]-авибактам.

Елиминиране

Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на азтреонам и авибактам е приблизително 2 до 3 часа след интравенозно приложение.

Азтреонам се екскретира в урината чрез активна тубулна секреция и гломерулна филтрация. Приблизително 75% до 80% от интравенозната или интрамускулната доза се възстановяват в урината. Радиоактивните компоненти в урината са непроменен азтреонам (приблизително 65% се откриват в рамките на 8 часа), неактивният продукт от хидролизата на β -лактамния пръстен на азтреонам (приблизително 7%) и неизвестни метаболити (приблизително 3%). Приблизително 12% от азтреонам се екскретират във фецеса.

Авибактам се екскретира непроменен в урината при бъбречен клирънс приблизително 158 ml/min, което предполага активна тубулна секреция в допълнение към гломерулната филтрация. Процентът на непромененото лекарство, което се екскретира в урината, е независим от приложената доза и представлява от 83,8% до 100% от дозата авибактам в стационарно състояние. По-малко от 0,25% от авибактам се екскретират във фецеса.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на азтреонам и авибактам е приблизително линейна в рамките на изследвания дозов диапазон (от 1 500 mg до 2 000 mg азтреонам; от 375 mg до 600 mg авибактам). Не е наблюдавано значимо кумулиране на азтреонам и авибактам след многократно приложени интравенозни инфузии на 1 500 mg/500 mg азтреонам/авибактам, приложени на всеки 6 часа в продължение на период до 11 дни при здрави възрастни с нормална бъбречна функция.

Специфични популации

Бъбречно увреждане

Елиминирането на азтреонам и авибактам е намалено при пациенти с бъбречно увреждане. Средното повишение на AUC на авибактам е съответно 2,6 пъти, 3,8 пъти, 7 пъти и 19,5 пъти при участници с лека (дефинирана тук като CrCl от 50 до 79 ml/min), умерена (дефинирана тук като CrCl от 30 до 49 ml/min), тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl <30 ml/min, неизискващо диализа) и терминален стадий на бъбречна болест, в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция (дефинирана тук като CrCl >80 ml/min). Необходима е корекция на дозата при пациенти с изчислен CrCl \leq 50 ml/min, вж. точка 4.2.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на авибактам при пациенти с каквато и да е степен на чернодробно увреждане не е проучена. Тъй като изглежда, че азтреонам и авибактам не преминават през значим чернодробен метаболизъм, системният клирънс на съответното активно вещество не се очаква да е значително променен при чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст (\geq 65 години)

Средният елиминационен полуживот на азтреонам и авибактам е повишен, а плазменият клирънс е понижен при лица в старческа възраст, което съответства на свързаното с възрастта понижение на бъбречния клирънс на азтреонам и авибактам.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на азтреонам/авибактам не е оценена при педиатрични пациенти.

Пол, раса и телесно тегло

Фармакокинетиката на азтреонам/авибактам не се повлиява значимо от пола или расата. В един популационен фармакокинетичен анализ на азтреонам/авибактам не са наблюдавани клинично значими разлики по отношение на експозицията при възрастни пациенти с индекс на телесна маса (body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ в сравнение с възрастни пациенти с BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Азтреонам

Неклиничните данни за азтреонам не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или репродуктивна токсичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с азтреонам при интравенозен път на приложение.

Авибактам

Неклиничните данни за авибактам не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане или генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с авибактам.

Токсичност на комбинацията азтреонам и авибактам

28-дневно токсикологично проучване на комбинацията при плъхове показва, че авибактам не променя профила на безопасност на азтреонам, когато се прилага в комбинация.

Репродуктивна токсичност

Проучванията при животни с азтреонам не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета, бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

При бременни зайци при прилагане на авибактам 300 и 1 000 mg/kg/ден се наблюдава дозозависимо по-ниско средно фетално тегло и забавяне на осификацията, потенциално свързани с токсичност при майката. Нивата на експозиция в плазмата при NOAEL (100 mg/kg/ден) при майката и фетуса показват умерени до ниски граници на безопасност.

При плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти по отношение на ембриофеталното развитие или фертилитета. След приложение на авибактам по време на бременността и в периода на лактация, при плъхове няма ефект върху преживяемостта, растежа или развитието на малките, но се наблюдава повишение на честотата на дилатация на бъбречното легенче и уретерите при по-малко от 10% от малките плъхове при експозиции на майката, по-големи или равни на приблизително 2,8 пъти терапевтичните експозиции при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргинин

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Сух прах

2 години.

След реконституиране

Реконституираният флакон трябва да се използва в рамките на 30 минути за приготвяне на инфузионния сак или основния разтвор, който предоставя подходящата доза АТМ/АVI за интравенозна инфузия.

След разреждане

Инфузионни сакове

Ако интравенозният разтвор е приготвен с натриев хлорид (0,9%) инжекционен разтвор или Рингер лактат разтвор, химическата и физическата стабилност по време на употреба са доказани за 24 часа при 2°C – 8°C, последвано от до 12 часа при температура до 30°C.

Ако интравенозният разтвор е приготвен с глюкоза (5%) инжекционен разтвор, химическата и физическата стабилност по време на употреба са доказани за 24 часа при 2°C – 8°C, последвано от до 6 часа при температура до 30°C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва незабавно, времената на съхранение при употреба и условията преди употреба са задължение на потребителя и не трябва да превишават посочените по-горе.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съклен флакон (тип I) с обем 30 ml с гумена (хлоробутилова) запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Лекарственият продукт се доставя в опаковки с 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Праха трябва да се реконституира със стерилна вода за инжекции и полученият концентрат трябва след това да се разрежда непосредствено преди употреба. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен до жълт разтвор и не съдържа видими частици.

При приготвяне и приложение на разтвора трябва да се използват стандартни асептични техники. Дозите може да се приготвят в инфузионен сак с подходящ размер.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на видими частици.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Общият интервал от време между започване на реконституирането и завършване на подготовката на интравенозната инфузия не трябва да превишава 30 минути.

Emblaveo (азтреонам/авибактам) е комбиниран продукт; всеки флакон съдържа 1,5 g азтреонам и 0,5 g авибактам с фиксирано съотношение 3:1.

Указания за приготвяне на дози за възрастни в ИНФУЗИОНЕН САК:

ЗАБЕЛЕЖКА: Процедурата по-долу описва стъпките за приготвяне на инфузионен разтвор с крайна концентрация 1,5-40 mg/ml **азтреонам** и 0,50 – 13,3 mg/ml **авибактам**. Всички изчисления трябва да бъдат завършени преди започване на тези стъпки.

1. Пригответе **реконституирания разтвор (131,2 mg/ml азтреонам и 43,7 mg/ml авибактам)**:
 - a) Вкарайте иглата през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml стерилна вода за инжекции.
 - b) Изтеглете иглата и разклатете леко флакона за получаване на бистър, безцветен до жълт разтвор без видими частици.
2. Пригответе **крайния разтвор** за инфузия (крайната концентрация трябва да е **1,5-40 mg/ml азтреонам** и **0,50-13,3 mg/ml авибактам**):

Инфузионен сак: допълнително разреждете реконституирания разтвор чрез прехвърляне на подходящо изчислен обем от реконституирания разтвор в инфузионен сак, съдържащ някое от следните: натриев хлорид (0,9%) инжекционен разтвор, глюкоза (5%) инжекционен разтвор или Рингер лактат разтвор.

Вижте таблица 4 по-долу.

Таблица 4. Приготвяне на дозите Emblaveo за възрастни в ИНФУЗИОНЕН САК

Обща доза (азтреонам/авибактам)	Обем, който да се изтегли от реконституирания(те) флакон(и)	Краен обем след разреждане в инфузионен сак^{а,б}
2 000 g/667 g	15,2 ml	50 ml до 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml до 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml до 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml до 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml до 250 ml
Всички други дози	Обем (ml), изчислен на базата на необходимата доза: Доза (mg азтреонам) ÷ 131,2 mg/ml азтреонам ИЛИ Доза (mg авибактам) ÷ 43,7 mg/ml авибактам	Обемът (ml) ще варира въз основа на наличния размер на инфузионния сак и предпочитаната крайна концентрация (Трябва да е 1,5-40 mg/ml азтреонам и 0,50-13,3 mg/ml авибактам)

- a. Разрежете до крайна концентрация на азтреонам 1,5-40 mg/ml (крайна концентрация на авибактам 0,50-13,3 mg/ml), със стабилност по време на употреба до 24 часа при 2°C – 8°C, последвано от до 12 часа при 30°C за инфузионни сакове, съдържащи натриев хлорид (0,9%) инжекционен разтвор или Рингер лактат разтвор.
- б. Разрежете до крайна концентрация на азтреонам 1,5-40 mg/ml (крайна концентрация на авибактам 0,50-13,3 mg/ml), със стабилност по време на употреба до 24 часа при 2°C – 8°C, последвано от до 6 часа при 30°C за инфузионни сакове, съдържащи глюкоза (5%) инжекционен разтвор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1808/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Emblaveo 1,5 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор
азтреонам/авибактам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1,5 g азтреонам и авибактам натрий, еквивалентен на 0,5 g авибактам

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа аргинин и натрий.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Флакон за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Вижте листовката за срока на годност на разтвореното и разрежено лекарство.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1808/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Emblaveo 1,5 g/0,5 g прах за концентрат
азтреонам/авибактам
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Emblaveo 1,5 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор азтреонам/авибактам (aztreonam/avibactam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Emblaveo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Emblaveo
3. Как да използвате Emblaveo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Emblaveo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Emblaveo и за какво се използва

Какво представлява Emblaveo

Emblaveo е антибиотично лекарство, което съдържа две активни вещества – азтреонам и авибактам.

- Азтреонам принадлежи към група антибиотици, наречени монобактами. Той може да убива определени видове бактерии (т. нар. Грам-отрицателни бактерии).
- Авибактам е „инхибитор на бета-лактамаза“, което помага на азтреонам да убива някои бактерии, които не може да убие самостоятелно.

За какво се използва Emblaveo

Emblaveo се използва при възрастни за лечение на:

- усложнени бактериални инфекции на корема (стомаха и червата), когато инфекцията се е разпространила в коремната кухина (пространството в корема);
- вътреболнична пневмония (бактериална инфекция на белите дробове, която е придобита в болничното заведение), включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (пневмония, която се развива при пациенти, поставени на машина за изкуствено дишане, която им помага да дишат);
- усложнени (трудни за лечение, тъй като са се разпространили в други части на тялото или пациентът има придружаващи заболявания) инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит (бъбречна инфекция);
- инфекции, предизвикани от Грам-отрицателни бактерии, които други антибиотици може да не могат да убият.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Emblaveo

Не трябва да Ви бъде прилаган Emblaveo, ако:

- сте алергични към азтреонам, авибактам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- сте имали тежка алергична реакция (подуване на лицето, ръцете, ходилата, устните, езика или гърлото, или затруднено преглъщане или дишане, или тежка кожна реакция) при

лечение с други антибиотици, принадлежащи към групата на пеницилините, цефалоспорините или карбапенемите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Emblaveo, ако:

- някога сте имали алергична реакция (дори ако е била само като кожен обрив) към други антибиотици. Признаците на алергична реакция включват сърбеж, обрив по кожата или затруднено дишане;
- имате бъбречни проблеми или приемате лекарства, които повлияват бъбречната функция, например други антибиотици, познати като аминогликозиди (стрептомицин, неомицин, гентамицин). Ако имате увредена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви даде по-ниска доза Emblaveo и може да поиска да извършва редовно кръвни изследвания по време на лечението за проверка на бъбречната Ви функция. Освен това може да сте с повишен риск от развитие на сериозни нежелани реакции, които засягат нервната система, например енцефалопатия (заболяване на мозъка, което може да е причинено от болест, нараняване, лекарства или химически вещества), дължащи се на повишени нива на Emblaveo в кръвта, освен ако дозата не бъде намалена. Симптомите на енцефалопатия включват обърканост, гърчове и променена психична функция (вижте точка 3: Ако сте използвали повече от необходимата доза Emblaveo);
- имате някакви чернодробни проблеми. Вашият лекар може да извършва редовни кръвни изследвания по време на лечението за проверка на черния Ви дроб, тъй като са наблюдавани повишения на чернодробните ензими при употребата на Emblaveo;
- приемате лекарства, наречени антикоагуланти (лекарства, които предотвратяват съсирването на кръвта). Emblaveo може да повлияе съсирването на кръвта. Вашият лекар ще наблюдава кръвните Ви изследвания, за да провери дали дозата на антикоагуланта следва да бъде променена по време на лечението с Emblaveo.

Говорете с Вашия лекар, ако след започване на лечението с Emblaveo получите:

- тежка, продължителна диария или такава с кръв в изпражненията. Това може да е признак на възпаление на дебелото черво. Може да е необходимо да се прекъсне лечението с Emblaveo и да се започне специфично лечение на диарията (вижте точка 4: Възможни нежелани реакции);
- други инфекции. Съществува малка вероятност да получите различна от тази инфекция, причинена от други бактерии по време на или след лечението с Emblaveo.

Лабораторни изследвания

Трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате Emblaveo, ако ще Ви бъдат правени някакви изследвания. Това е необходимо, защото може да имате отклонение в резултата при изследване, наречено директен или индиректен тест на Кумбс. С помощта на този тест се проверява за наличие на антитела, които се борят срещу Вашите червени кръвни клетки.

Деца и юноши

Emblaveo не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото не е известно дали лекарството е безопасно за употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Emblaveo

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Emblaveo, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарство за подагра, наречено пробенецид

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство.

Това лекарство може да навреди на все още нероденото Ви дете. То трябва да се използва по време на бременност само ако Вашият лекар счита, че е необходимо, и само ако ползите за майката превишават риска за детето.

Това лекарство може да преминава в кърмата. Ако кърмите, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови лечението с това лекарство, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Шофиране и работа с машини

Emblaveo може да предизвика нежелани реакции, като замаяност, които могат да засегнат способността Ви да шофирате и работите с машини. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако изпитате нежелани реакции, като замаяност (вижте точка 4: Възможни нежелани реакции).

Emblaveo съдържа натрий

Това лекарство съдържа приблизително 44,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 2,2% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Emblaveo

Emblaveo обикновено ще Ви бъде прилаган от лекар или медицинска сестра.

Какво количество да бъде използвано

Emblaveo се прилага чрез капково вливане директно във вена (интравенозна инфузия). Обичайната доза е един флакон (съдържащ 1,5 g азтреонам и 0,5 g авибактам) на всеки 6 часа. Първоначалната доза е по-висока (2 g азтреонам и 0,67 g авибактам). Всяка инфузия ще трае 3 часа. Курсът на лечение обикновено трае от 5 до 14 дни, в зависимост от вида на инфекцията, която имате, и от това как се повлиявате от лечението.

Хора с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да намали дозата и да увеличи времето между дозите. Това е необходимо, защото Emblaveo се отстранява от организма чрез бъбреците. Ако Вашата бъбречна функция е нарушена, нивата на Emblaveo в кръвта Ви може да са повишени.

Ако Ви е приложена по-висока от необходимата доза Emblaveo

Emblaveo ще Ви бъде прилаган от лекар или медицинска сестра, така че е малко вероятно да Ви бъде приложена повече от необходимата доза от лекарството. Ако получите обаче нежелани реакции или смятате, че Ви е приложено по-голямо количество от необходимата доза Emblaveo, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите объркване, променена психична функция, двигателни затруднения или гърчове.

Ако е пропусната доза Emblaveo

Ако мислите, че не Ви е приложена доза, веднага кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции, тъй като може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- Подуване на лицето, устните, очите, езика и/или гърлото, копривна треска и затруднено преглъщане или дишане. Това може да са признаци на алергична реакция или ангиоедем, които може да са животозастрашаващи.
- Тежка, продължителна диария или такава с кръв в изпражненията (която може да е свързана с болка в стомаха или висока температура). Това може да се случи по време на или след лечение с антибиотици и може да е признак на сериозно възпаление на червата. Ако това се случи, не приемайте лекарства, които спират или забавят движението на червата.
- Внезапна поява на тежък обрив или мехури, или лющене на кожата, като е възможно те да са съпроводени с висока температура или болка в ставите (това може да са признаци на по-сериозни медицински състояния, като токсична епидермална некролиза, екфолиативен дерматит, еритема мултиформе).

Тези сериозни нежелани реакции са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите следните нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Понижаване на броя на червените кръвни клетки – доказва се чрез кръвни изследвания
- Промени в броя на някои видове кръвни клетки (наречени тромбоцити) – доказва се чрез кръвни изследвания
- Обърканост
- Замаяност
- Диария
- Гадене или повръщане
- Болка в стомаха
- Повишаване на някои чернодробни ензими – доказва се чрез кръвни изследвания
- Обрив
- Възпаление на вена
- Възпаление на вена, свързано с кръвен съсирек
- Болка или подуване на мястото на инжекцията
- Повишена температура

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Повишаване на броя на някои видове бели кръвни клетки (наречени еозинофили и левкоцити) – доказва се чрез кръвни изследвания
- Затруднения при заспиване или със съня
- Енцефалопатия (състояние, което засяга мозъка и предизвиква нарушение на съзнанието и обърканост)
- Главоболие
- Намален усет за допир, болка и температура в устата
- Нарушение на вкуса
- Допълнителни сърдечни удари
- Кървене
- Понижено кръвно налягане
- Зачервяване на лицето
- Прекомерно съкращение на мускулите на дихателните пътища, предизвикващо затруднено дишане
- Кървене в стомаха
- Язви в устата

- Повишаване на нивата на някои вещества в кръвта (гама-глутамилтрансфераза, алкална фосфатаза в кръвта, креатинин)
- Сърбеж
- Лилави петна по кожата, подобни на посиняване, малки червени петна
- Прекомерно изпотяване
- Болка в гръдния кош
- Слабост

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Гъбични инфекции на влагалището
- Ниски нива на кръвните клетки (панцитопения)
- Значително понижаване на броя на белите кръвни клетки (наречени неутрофили), които се борят с инфекциите – доказва се чрез кръвни изследвания
- Удължаване на времето, необходимо за спиране на кървенето при порязване
- Спонтанно образуване на синини
- Отклонения при изследване, наречено директен или индиректен тест на Кумбс. С помощта на този тест се проверява за наличие на антитела, които се борят срещу Вашите червени кръвни клетки.
- Гърч
- Усещания, като скованост, изтръпване, мравучкане
- Двойно виждане
- Усещане за световъртеж
- Звънене или шум в ушите
- Затруднено дишане
- Необичаен шум при дишане (хрипове)
- Кихане
- Запушен нос (назална конгестия)
- Лош дъх
- Възпаление на черния дроб
- Пожълтяване на кожата и очите
- Мускулна болка
- Болезненост на гърдите
- Общо неразположение

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Суперинфекция (нова инфекция, която се появява, след като сте получили лечение за текущата Ви инфекция)

Поява на внезапна болка в гръдния кош, която може да е признак на потенциално сериозна алергична реакция, наречена синдром на Кунис, е наблюдавана при други лекарства от същия вид. Ако това се случи, незабавно говорете с лекар или медицинска сестра.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Emblaveo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Emblaveo

- Активни вещества: азтреонам и авибактам. Всеки флакон съдържа 1,5 g азтреонам и авибактам натрий, еквивалентен на 0,5 g авибактам (вижте точка 2: Emblaveo съдържа натрий).
- Други съставки: аргинин.

Как изглежда Emblaveo и какво съдържа опаковката

Emblaveo е бял до бледожълт прах за концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Доставя се в опаковки, съдържащи 10 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 САПЛ, 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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката MM /ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта, преди да го предпишете.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на натриев хлорид (0,9%) инжекционен разтвор, глюкоза (5%) инжекционен разтвор или Рингер лактат разтвор, както е посочено по-долу.

Прахът трябва да се реконституира със стерилна вода за инжекции и полученият концентрат трябва след това да се разрежда непосредствено преди употреба. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен до жълт разтвор и не съдържа видими частици.

Emblaveo (азтреонам/авибактам) е комбиниран продукт; всеки флакон съдържа 1,5 g азтреонам и 0,5 g авибактам с фиксирано съотношение 3:1.

При приготвяне и приложение на разтвора трябва да се използват стандартни асептични техники. Дозите може да се приготвят в инфузионен сак с подходящ размер.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на видими частици.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Общият интервал от време между започване на реконституирането и завършване на подготовката на интравенозната инфузия не трябва да превишава 30 минути.

Указания за приготвяне на дози за възрастни в ИНФУЗИОНЕН САК:

ЗАБЕЛЕЖКА: Процедурата по-долу описва стъпките за приготвяне на инфузионен разтвор с крайна концентрация 1,5-40 mg/ml **азтреонам** и 0,50 – 13,3 mg/ml **авибактам**. Всички изчисления трябва да бъдат завършени преди започване на тези стъпки.

1. Пригответе **реконституирания разтвор (131,2 mg/ml азтреонам и 43,7 mg/ml авибактам)**:
 - а) Вкарайте иглата през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml стерилна вода за инжекции.
 - б) Изтеглете иглата и разклатете леко флакона за получаване на бистър, безцветен до жълт разтвор без видими частици.
2. Пригответе **крайния разтвор** за инфузия (крайната концентрация трябва да е **1,5-40 mg/ml азтреонам** и **0,50-13,3 mg/ml авибактам**):

Инфузионен сак: допълнително разрежете реконституирания разтвор чрез прехвърляне на подходящо изчислен обем от реконституирания разтвор в инфузионен сак, съдържащ някое от следните: натриев хлорид (0,9%) инжекционен разтвор, глюкоза (5%) инжекционен разтвор или Рингер лактат разтвор.

Вижте таблица 1 по-долу.

Таблица 1: Приготвяне на дозите Emblaveo за възрастни в ИНФУЗИОНЕН САК

Обща доза (азтреонам/авибактам)	Обем, който да се изтегли от реконституирания(те) флакон(и)	Краен обем след разреждане в инфузионен сак ^{1,2}
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml до 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml до 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml до 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml до 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml до 250 ml
Всички други дози	Обем (ml), изчислен на базата на необходимата доза: Доза (mg азтреонам) ÷ 131,2 mg/ml азтреонам ИЛИ Доза (mg авибактам) ÷ 43,7 mg/ml авибактам	Обемът (ml) ще варира въз основа на наличния размер на инфузионния сак и предпочитаната крайна концентрация (Трябва да е 1,5-40 mg/ml азтреонам и 0,50-13,3 mg/ml авибактам)

1. Разрежете до крайна концентрация на азтреонам 1,5-40 mg/ml (крайна концентрация на авибактам 0,50–13,3 mg/ml) със стабилност по време на употреба до 24 часа при 2°C – 8°C, последвано от до 12 часа при 30°C за инфузионни сакове, съдържащи натриев хлорид (0,9%) инжекционен разтвор или Рингер лактат разтвор.
2. Разрежете до крайна концентрация на азтреонам 1,5-40 mg/ml (крайна концентрация на авибактам 0,50–13,3 mg/ml) със стабилност по време на употреба до 24 часа при 2°C – 8°C, последвано от до 6 часа при 30°C за инфузионни сакове, съдържащи глюкоза (5%) инжекционен разтвор.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва незабавно, времената и условията на съхранение по време на употреба преди употреба са задължение на потребителя и не трябва да превишават посочените по-горе.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.