ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emblaveo 1,5 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1,5 g d'aztréonam et d'avibactam sodique équivalant à 0,5 g d'avibactam.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 131,2 mg d'aztréonam et 43,7 mg d'avibactam (voir rubrique 6.6).

Excipient(s) à effet notoire :

Emblaveo contient environ 44,6 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre agglomérée lyophilisée blanche à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Emblaveo est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)
- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
- Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites

Emblaveo est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Il est recommandé d'utiliser Emblaveo pour traiter les infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes dont les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.

Posologie

Posologie chez les adultes présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée > 50 mL/min
Le tableau 1 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour des patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est > 50 mL/min. Une dose de charge unique est suivie de doses d'entretien débutant à l'intervalle d'administration suivant.

Tableau 1. Posologie recommandée en administration intraveineuse en fonction du type d'infection chez des patients adultes présentant une ClCr[a] > 50 mL/min

Type d'infection	Dose d'aztréonam-avibactam		Durée de la perfusion	Intervalle d'adminis-tration	Durée du traitement
	Dose de charge	Dose d'entretien			
IIAc[b]	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 heures	Toutes les 6 heures	5 – 10 jours
PN, notamment PAVM	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 heures	Toutes les 6 heures	7 – 14 jours
IVUc, notamment pyélonéphrite	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 heures	Toutes les 6 heures	5 – 10 jours
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients dont les options thérapeutiques sont limitées	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 heures	Toutes les 6 heures	Durée en fonction du site de l'infection, pouvant aller jusqu'à 14 jours.

a Calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.
b A utiliser en association avec le métronidazole sur des pathogènes anaérobies s'ils sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr estimée > 50 à ≤ 80 mL/min).

Le tableau 2 indique les adaptations posologiques recommandées chez des patients dont la clairance de la créatinine estimée est ≤ 50 mL/min. Une dose de charge unique est suivie de doses d'entretien débutant à l'intervalle d'administration suivant.

Tableau 2. Posologies recommandées chez des patients présentant une ClCr estimée ≤ 50 mL/min

ClCr estimée (mL/min)[a]	Dose d'aztréonam-avibactam[b]		Durée de la perfusion	Intervalle d'administration
	Dose de charge	Dose d'entretien		
> 30 à ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 heures	Toutes les 6 heures
> 15 à ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 heures	Toutes les 8 heures
≤ 15 mL/min, sous hémodialyse intermittente[c,d]	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 heures	Toutes les 12 heures

a Calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.
b Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation et une simulation pharmacocinétiques.
c L'aztréonam et l'avibactam sont tous deux éliminés par hémodialyse ; les jours de séance d'hémodialyse, Emblaveo doit être administré après la séance d'hémodialyse.
d L'aztréonam-avibactam ne doit pas être utilisé chez les patients dont la ClCr est ≤ 15 mL/min, à moins qu'une hémodialyse ou un autre type d'épuration extrarénale ne soit mis en place.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance étroite de la clairance estimée de la créatinine est conseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Il n'existe pas de données suffisantes pour formuler des recommandations en termes d'adaptation posologique pour les patients soumis à un traitement d'épuration extrarénale autre que l'hémodialyse (par exemple, hémofiltration veino-veineuse continue ou dialyse péritonéale). Les patients recevant un traitement d'épuration extrarénale continue (EERC) nécessitent une posologie plus élevée que les patients sous hémodialyse. Pour les patients recevant un traitement d'épuration extrarénale continue, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de l'EERC (ClEERC en mL/min).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Emblaveo chez les patients pédiatriques âgés de < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Emblaveo est administré par perfusion intraveineuse pendant 3 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines, céphalosporines ou carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Avant le traitement, il convient de vérifier si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'aztréonam ou à d'autres médicaments de la famille des bêta-lactamines. Emblaveo est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (voir rubrique 4.3). En outre, la prudence est de mise lors de l'administration de l'aztréonam/avibactam à des patients présentant des antécédents de tout autre type de réaction d'hypersensibilité à d'autres médicaments de la famille des bêta-lactamines. En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, l'administration d'Emblaveo doit être interrompue immédiatement et des mesures d'urgence appropriées doivent être mises en place.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance étroite est recommandée pendant le traitement par Emblaveo. L'aztréonam et l'avibactam étant principalement éliminés par les reins, la dose doit être réduite en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Quelques cas de séquelles neurologiques ont été rapportés avec l'aztréonam (par exemple, encéphalopathie, confusion, épilepsie, troubles de la conscience, mouvements anormaux) chez des patients présentant une insuffisance rénale et associés à un surdosage en bêta-lactamines (voir rubrique 4.9).

Un traitement concomitant avec des produits néphrotoxiques (par exemple, aminosides) peut avoir un effet négatif sur la fonction rénale. La ClCr doit faire l'objet d'une surveillance chez les patients dont la fonction rénale évolue et la dose d'Emblaveo doit être adaptée en conséquence (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Une élévation des enzymes hépatiques a été observée avec Emblaveo (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une surveillance étroite est recommandée pendant le traitement par Emblaveo.

Limites des données cliniques

L'utilisation de l'aztréonam-avibactam pour traiter les patients atteints d'IIAc, de PN, notamment PAVM, et d'IVUc, notamment pyélonéphrite, est basée sur l'expérience acquise avec l'aztréonam en monothérapie, sur les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'aztréonam-avibactam et sur les données limitées de l'étude clinique randomisée menée sur 422 adultes présentant des IIAc ou des PN/PAVM.

L'utilisation de l'aztréonam-avibactam pour traiter les infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez les patients dont les options thérapeutiques sont limitées est basée sur l'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'aztréonam-avibactam et sur les données limitées de l'étude clinique randomisée menée sur 422 adultes présentant des IIAc ou des PN/PAVM (dont 17 patients présentant des infections dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes [résistantes au méropénème] ont été traités par Emblaveo), et l'étude clinique randomisée menée sur 15 adultes (dont 12 patients ont été traités par Emblaveo) présentant des infections graves dues à des bactéries à Gram négatif productrices de métallo-β-lactamases (MBL) (voir rubrique 5.1).

Spectre d'activité de l'aztréonam-avibactam

L'aztréonam a peu ou pas d'activité contre la majorité des *Acinetobacter* spp., des bactéries à Gram positif et des anaérobies (voir rubriques 4.2 et 5.1). D'autres antibiotiques doivent être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

L'avibactam inhibe de nombreuses enzymes qui inactivent l'aztréonam, notamment les β-lactamases de classe A et les β-lactamases de classe C selon la classification d'Ambler. L'avibactam n'inhibe pas les β-lactamases de classe B (métallo-β-lactamases) et n'est pas en mesure d'inhiber de nombreuses β-lactamases de classe D. L'aztréonam est généralement stable vis-à-vis de l'hydrolyse par les β-lactamases de classe B (voir rubrique 5.1).

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de diarrhée associée à *Clostridioides (C.) difficile* (DACD) et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec l'aztréonam et leur sévérité peut aller de légère à pouvant engager le pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration d'Emblaveo (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par Emblaveo et l'administration d'un traitement spécifique contre *C. difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Organismes non sensibles

L'utilisation d'Emblaveo peut favoriser la prolifération d'organismes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou d'autres mesures adaptées.

Allongement du temps de prothrombine/augmentation de l'activité des anticoagulants oraux

Un allongement du temps de prothrombine a été rapporté chez des patients sous aztréonam (voir rubrique 4.8). Une surveillance appropriée doit être instaurée lorsque des anticoagulants oraux sont

prescrits de façon concomitante et des adaptations de leur posologie peuvent être nécessaires pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité.

Interférence avec les tests sérologiques

Un test de Coombs direct ou indirect positif (test direct ou indirect à l'antiglobuline) peut devenir positif au cours du traitement par aztréonam (voir rubrique 4.8).

Sodium

Ce médicament contient 44,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Emblaveo peut être dilué avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 6.6) et cela doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

In vitro, l'aztréonam et l'avibactam sont des substrats des transporteurs OAT1 et OAT3, ce qui pourrait contribuer à une captation active dans le compartiment sanguin et, par conséquent, affecter l'excrétion rénale. Le probénécide (un puissant inhibiteur de l'OAT) inhibe la captation de l'avibactam de 56 à 70 % *in vitro* et peut donc modifier l'élimination de l'avibactam en cas d'administration concomitante. Etant donné qu'aucune étude clinique d'interaction entre l'aztréonam-avibactam et le probénécide n'a été réalisée, la co-administration avec du probénécide est déconseillée.

L'aztréonam n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. *In vitro*, l'avibactam n'a montré aucune inhibition significative des enzymes du cytochrome P450 et aucune induction du cytochrome P450 aux concentrations cliniquement pertinentes. L'avibactam n'inhibe pas les principaux transporteurs rénaux ou hépatiques *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes. Par conséquent, le potentiel d'interaction médicamenteuse via ces mécanismes est estimé faible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'aztréonam chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal portant sur l'aztréonam n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les études effectuées chez l'animal portant sur l'aztréonam ont révélé une toxicité sur la reproduction sans preuve d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3).

L'aztréonam/avibactam ne doit être utilisé pendant la grossesse seulement si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques pour l'enfant.

Allaitement

L'aztréonam est excrété dans le lait maternel humain à des concentrations inférieures à 1 % de celles du sérum maternel obtenu simultanément. On ne sait pas si l'avibactam est excrété dans le lait maternel humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par aztréonam/avibactam en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère .

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'aztréonam/avibactam sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal avec l'aztréonam ou l'avibactam n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables peuvent survenir (par exemple, sensations vertigineuses) et avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents chez les patients traités par aztréonam/avibactam (ATM-AVI) ont été l'anémie (6,9 %), la diarrhée (6,2 %), l'alanine aminotransférase (ALT) augmentée (6,2 %) et l'aspartate aminotransférase (AST) augmentée (5,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les EI suivants ont été rapportés avec l'aztréonam en monothérapie et/ou identifiés au cours des études cliniques de phase II et de phase III avec Emblaveo (N = 305).

Les EI répertoriés dans le tableau ci-dessous sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par catégories de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent ≥ 1/100, < 1/10**	**Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations			Candidose vulvovaginale Infection vaginale	Surinfection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Thrombocytose Thrombopénie	Éosinophiles augmentés Leucocytose	Pancytopénie Neutropénie Temps de prothrombine allongé Temps de céphaline activée allongé Test de Coombs positif	

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Test de Coombs direct positif Test de Coombs indirect positif	
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique Hypersensibilité médicamenteuse		
Affections psychiatriques	État confusionnel	Insomnie		
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Encéphalopathie Céphalée Hypoesthésie buccale Dysgueusie	Convulsion Paresthésie	
Affections oculaires			Diplopie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige Acouphène	
Affections cardiaques		Extrasystoles		
Affections vasculaires		Hémorragie Hypotension Bouffée congestive		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	Dyspnée Sibilances Éternuement Congestion nasale	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausée Vomissement Douleur abdominale	Colite à *Clostridium difficile* Hémorragie gastro-intestinale	Colite pseudo-membraneuse Odeur de l'haleine	

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		Ulcération buccale		
Affections hépatobiliaires	Aspartate aminotransférase augmentée Alanine aminotransférase augmentée Transaminases augmentées	Gamma-glutamyl-transférase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Hépatite Ictère	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Angiœdème Nécrolyse épidermique toxique Dermatite exfoliatrice Érythème polymorphe Purpura Urticaire Pétéchies Prurit Hyperhidrose		
Affections musculosquelet-tiques et du tissu conjonctif			Myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires		Créatinine sanguine augmentée		
Affections des organes de reproduction et du sein			Hypersensibilité mammaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite Thrombophlébite	Gêne thoracique Asthénie	Malaise	

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Extravasation au site de perfusion Douleur au site d'injection Fièvre			

Syndrome de Kounis

Un syndrome coronarien aigu associé à une réaction allergique (syndrome de Kounis) a été rapporté avec d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Un surdosage peut provoquer une encéphalopathie, une confusion, une épilepsie, des troubles de la conscience et des troubles mouvements anormaux, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Si nécessaire, l'aztréonam et l'avibactam peuvent être partiellement éliminés par hémodialyse.

Au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures, 38 % de la dose d'aztréonam et 55 % de la dose d'avibactam sont éliminés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres antibactériens bêta-lactamines, monobactames, Code ATC : J01DF51

Mécanisme d'action

L'aztréonam inhibe la synthèse du peptidoglycane, un composant de la paroi cellulaire bactérienne, en se liant aux protéines de liaison aux pénicillines (PBP), ce qui provoque la lyse et la mort de la bactérie. L'aztréonam est généralement stable vis-à-vis de l'hydrolyse par les β-lactamases de classe B (métallo-β-lactamases).

L'avibactam est un inhibiteur non β-lactame de β-lactamases qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme, qui est stable vis-à-vis de l'hydrolyse. L'avibactam inhibe les β-lactamases de classe A et de classe C selon la classification d'Ambler et certaines β-lactamases de classe D, dont les β-lactamases à spectre étendu (BLSE), la carbapénémase de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) et les

carbapénémases OXA-48, ainsi que les β-lactamases AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les β-lactamases de classe B et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses β-lactamases de classe D.

Résistance

Les mécanismes de résistance bactérienne susceptibles d'affecter l'aztréonam-avibactam sont notamment des β-lactamases réfractaires à l'inhibition par l'avibactam et capables d'hydrolyser l'aztréonam, les PBP mutées ou acquises, la diminution de la perméabilité de la membrane externe à l'une ou l'autre des molécules, et un efflux actif de l'une ou l'autre des molécules.

Activité antibactérienne en association avec d'autres agents antibactériens

Aucune synergie ni aucun antagonisme n'ont été mis en évidence dans les études d'interaction *in vitro* avec l'aztréonam-avibactam et l'amikacine, la ciprofloxacine, la colistine, la daptomycine, la gentamicine, la lévofloxacine, le linézolide, le métronidazole, la tigécycline, la tobramycine et la vancomycine.

Concentrations critiques

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour l'aztréonam/avibactam et sont énumérés ci-dessous :
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Pour l'aztréonam, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de l'aztréonam-avibactam entre deux administrations (%*f*T > CMI de l'aztréonam-avibactam), est le paramètre le plus prédictif de l'activité antimicrobienne de l'aztréonam. Pour l'avibactam, le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK-PD) est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus d'une valeur seuil entre deux administrations (%*f*T > C_T).

Activité antibactérienne vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

Des études *in vitro* suggèrent que les bactéries pathogènes suivantes devraient être sensibles à l'aztréonam-avibactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

Bactéries aérobies à Gram négatif

- Complexe *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- Complexe *Enterobacter cloacae*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Raoultella ornithinolytica*
- *Serratia* sp.
- *Pseudomonas aeruginosa*

- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Des études *in vitro* montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à l'aztréonam-avibactam :
- *Acinetobacter* sp.
- Bactéries aérobies à Gram positif
- Bactéries anaérobies

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Emblaveo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Introduction générale

La moyenne géométrique (CV %) de la concentration plasmatique maximale d'aztréonam et d'avibactam à l'état d'équilibre ($C_{max,éé}$) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur 24 heures ($ASC_{24,éé}$) chez des patients évalués en essai clinique de Phase III présentant une fonction rénale normale (n = 127) après plusieurs perfusions de 3 heures de 1,5 g d'aztréonam/0,5 g d'avibactam administrées toutes les 6 heures étaient de 54,2 mg/L (40,8) et de 11,0 mg/L (44,9), et de 833 mg*h/L (45,8) et de 161 mg*h/L (47,5), respectivement. Les paramètres pharmacocinétiques de l'aztréonam et de l'avibactam après l'administration d'une dose unique et de doses multiples de l'association aztréonam-avibactam étaient similaires à ceux observés lorsque l'aztréonam ou l'avibactam étaient administrés en monothérapie.

Distribution

La liaison de l'avibactam et de l'aztréonam aux protéines humaines est indépendante de la concentration et est faible, environ 8 % et 38 %, respectivement. Les volumes de distribution à l'état d'équilibre de l'aztréonam et de l'avibactam étaient comparables, environ 20 L et 24 L, respectivement, chez des patients présentant des infections intra-abdominales compliquées après l'administration de plusieurs doses de 1,5 g/0,5 g d'aztréonam-avibactam administrées toutes les 6 heures, en perfusion de 3 heures.

L'aztréonam traverse le placenta et est excrété dans le lait maternel.

La pénétration de l'aztréonam dans le liquide de revêtement épithélial (ELF) pulmonaire n'a pas été étudiée cliniquement ; un rapport moyen entre la concentration dans les sécrétions bronchiques et la concentration dans le sérum de 21 % à 60 % a été rapporté chez des patients intubés 2 à 8 heures après l'administration d'une dose unique de 2 g d'aztréonam administrés par voie intraveineuse.

L'avibactam pénètre dans l'ELF bronchique humain avec des concentrations de l'ordre de 30 % de celles du plasma, et un profil de concentration en fonction du temps similaire entre l'ELF et le plasma. L'avibactam pénètre dans le tissu sous-cutané au niveau des sites des infections cutanées, avec des concentrations tissulaires à peu près égales aux concentrations sous forme libre dans le plasma.

La pénétration de l'aztréonam dans la barrière hémato-encéphalique intacte est limitée, ce qui se traduit par de faibles concentrations d'aztréonam dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) en l'absence d'inflammation. Toutefois, les concentrations dans le LCR augmentent lorsque les méninges sont enflammées.

Biotransformation

L'aztréonam n'est pas largement métabolisé. Le principal métabolite est inactif et est formé par l'ouverture du cycle bêta-lactame due à l'hydrolyse. Les données indiquent qu'environ 10 % de la dose est excrétée sous forme de ce métabolite. Aucun métabolisme de l'avibactam n'a été observé dans les préparations hépatiques humaines (microsomes et hépatocytes). L'avibactam inchangé était le principal composant lié au médicament retrouvé dans le plasma humain et dans les urines après l'administration de [^{14}C]-avibactam.

Elimination

La demi-vie terminale ($t_{½}$) de l'aztréonam et de l'avibactam est d'environ 2 à 3 heures après administration intraveineuse.

L'aztréonam est excrété dans l'urine par sécrétion tubulaire active et filtration glomérulaire. Environ 75 à 80 % d'une dose administrée par voies intraveineuse ou intramusculaire est retrouvée dans les urines. Les composants de la radioactivité urinaire sont l'aztréonam sous forme inchangée (environ 65 % retrouvés dans les 8 heures), le produit d'hydrolyse du cycle β-lactame inactif de l'aztréonam (environ 7 %) et des métabolites inconnus (environ 3 %). Environ 12 % de l'aztréonam est excrété dans les fèces.

L'avibactam est excrété sous forme inchangée dans l'urine avec une clairance rénale d'environ 158 mL/min, ce qui suggère une sécrétion tubulaire active en plus de la filtration glomérulaire. Le pourcentage de médicament excrété sous forme inchangée dans l'urine était indépendant de la dose administrée et représentait de 83,8 % à 100 % de la dose d'avibactam à l'état d'équilibre. Moins de 0,25 % de l'avibactam est excrété dans les fèces.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'aztréonam et de l'avibactam est approximativement linéaire dans l'intervalle de doses étudié (1 500 mg à 2 000 mg d'aztréonam ; 375 mg à 600 mg d'avibactam). Aucune accumulation notable d'aztréonam ou d'avibactam n'a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses de 1 500 mg/500 mg d'aztréonam-avibactam administrées toutes les 6 heures pendant une période allant jusqu'à 11 jours chez des adultes sains présentant une fonction rénale normale.

Populations particulières

Insuffisance rénale
L'élimination de l'aztréonam et de l'avibactam est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les augmentations moyennes de l'ASC de l'avibactam sont respectivement de 2,6 fois, 3,8 fois, 7 fois et 19,5 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (définie ici comme une ClCr de 50 à 79 mL/min), modérée (définie ici comme une ClCr de 30 à 49 mL/min), sévère (ClCr < 30 mL/min, ne nécessitant pas de dialyse) et terminale, par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (définie ici comme une ClCr > 80 mL/min). Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients dont la ClCr estimée est ≤ 50 mL/min, voir rubrique 4.2.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de l'avibactam chez les patients présentant un quelconque degré d'insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. Etant donné que l'aztréonam et l'avibactam ne semblent pas faire l'objet d'un métabolisme hépatique significatif, la clairance systémique de l'une ou l'autre des substances actives ne devrait pas être significativement affectée par une insuffisance hépatique.

Patients âgés (≥ 65 ans)
La demi-vie d'élimination moyenne de l'aztréonam et de l'avibactam est augmentée et la clairance plasmatique est diminuée chez les personnes âgées, ce qui correspond à une diminution de la clairance rénale de l'aztréonam et de l'avibactam liée à l'âge.

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de l'aztréonam-avibactam n'a pas été évaluée chez les patients pédiatriques.

Sexe, origine ethnique et poids corporel
La pharmacocinétique de l'aztréonam-avibactam n'est pas significativement affectée par le sexe ni l'origine ethnique. Dans une étude pharmacocinétique de population de l'aztréonam-avibactam, aucune différence cliniquement pertinente en termes d'exposition n'a été observée chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m^2 par rapport aux patients adultes ayant un IMC < 30 kg/m^2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aztréonam

Les données non cliniques relatives à l'aztréonam issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de toxicité de la reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'aztréonam par voie intraveineuse.

Avibactam

Les données non cliniques relatives à l'avibactam issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'avibactam.

Toxicité de l'association aztréonam/avibactam

Une étude toxicologique d'association de 28 jours chez le rat a révélé que l'avibactam ne modifiait pas le profil de sécurité de l'aztréonam lorsqu'il était administré en association.

Toxicité de la reproduction

Les études effectuées chez l'animal avec l'aztréonam n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement post-natal.

Chez des lapines gravides ayant reçu de l'avibactam à raison de 300 et 1 000 mg/kg/jour, une baisse du poids moyen du fœtus liée à la dose et un retard d'ossification ont été observés, potentiellement liés à la toxicité maternelle. Les niveaux d'exposition plasmatique à la NOAEL maternelle et fœtale (100 mg/kg/jour) indiquent des marges de sécurité modérées à faibles.

Chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur le développement embryofœtal ou la fertilité. Après administration d'avibactam pendant la gestation et la lactation chez le rat, aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement des petits n'a été observé, mais une augmentation de l'incidence de la dilatation du bassinet rénal et des uretères a été observée chez moins de 10 % des petits à des expositions maternelles supérieures ou égales à environ 2,8 fois les expositions thérapeutiques chez l'être humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arginine

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre sèche

30 mois.

Après reconstitution

Le flacon reconstitué doit être utilisé dans les 30 minutes pour la préparation de la poche de perfusion ou de la solution mère qui délivre la dose appropriée d'ATM-AVI pour la perfusion intraveineuse.

Après dilution

Poches de perfusion
Si la solution intraveineuse est préparée avec une solution injectable de chlorure de sodium (0,9 %) ou une solution de Ringer lactate, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis pendant 12 heures à une température maximale de 30 °C.

Si la solution intraveineuse est préparée avec une solution injectable de glucose (5 %), la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis pendant 6 heures à une température maximale de 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement sauf si sa reconstitution et sa dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser celles indiquées ci-dessus.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de 30 mL (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) et d'un joint en aluminium avec capuchon rabattable.

Le médicament est fourni en boîtes de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparations injectables et le concentré obtenu doit être immédiatement dilué avant utilisation. La solution reconstituée est une solution limpide, incolore à jaune, exempte de particules visibles.

Des techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution. Les doses doivent être préparées dans une poche de perfusion de taille appropriée.

Avant d'être administrés, les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de déceler toute particule en suspension.

Chaque flacon est exclusivement à usage unique.

L'intervalle total de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la préparation de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 30 minutes.

Emblaveo (aztréonam/avibactam) est un produit combiné ; chaque flacon contient 1,5 g d'aztréonam et 0,5 g d'avibactam dans un rapport fixe de 3/1.

<u>Instructions relatives à la préparation de doses pour adultes dans une POCHE DE PERFUSION :</u>

REMARQUE : la procédure suivante décrit les étapes de préparation d'une solution pour perfusion avec une concentration finale de 1,5 à 40 mg/mL d'**aztréonam** et de 0,50 à 13,3 mg/mL d'**avibactam**. Tous les calculs doivent être effectués avant de commencer ces étapes.

1. Préparer la **solution reconstituée** (**131,2 mg/mL** d'aztréonam et **43,7 mg/mL** d'avibactam) :
   a) Introduire l'aiguille dans le bouchon du flacon et injecter 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables.
   b) Retirer l'aiguille et agiter doucement le flacon pour obtenir une solution limpide, incolore à jaune, exempte de particules visibles.
2. Préparer la **solution finale** pour perfusion (la concentration finale doit être de **1,5 à 40 mg/mL** pour l'aztréonam et de **0,50 à 13,3 mg/mL** pour l'avibactam) :
   Poche de perfusion : diluer davantage la solution reconstituée en transférant un volume calculé de manière appropriée de la solution reconstituée dans une poche de perfusion contenant l'une des solutions suivantes : solution injectable de chlorure de sodium (0,9 %), solution injectable de glucose (5 %) ou solution de Ringer lactate.

Se reporter au tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Préparation d'Emblaveo pour des doses adultes dans une POCHE DE PERFUSION

Dose totale (aztréonam/avibactam)	**Volume à prélever dans le(s) flacon(s) reconstitué(s)**	**Volume final après dilution dans la poche de perfusion[a,b]**
2 000 mg/667 mg	15,2 mL	50 mL à 250 mL
1 500 mg/500 mg	11,4 mL	50 mL à 250 mL
1 350 mg/450 mg	10,3 mL	50 mL à 250 mL
750 mg/250 mg	5,7 mL	50 mL à 250 mL
675 mg/225 mg	5,1 mL	50 mL à 250 mL
Toutes les autres doses	Volume (mL) calculé sur la base de la dose requise : **Dose (mg d'aztréonam) ÷ 131,2 mg/mL d'aztréonam** **Ou** **Dose (mg d'avibactam) ÷ 43,7 mg/mL d'avibactam**	Le volume (mL) varie en fonction de la taille de la poche de perfusion disponible et de la concentration finale souhaitée (Doit être de 1,5 – 40 mg/mL d'aztréonam et de 0,50 – 13,3 mg/mL d'avibactam)

a Diluer à une concentration finale d'aztréonam de 1,5 – 40 mg/mL (concentration finale d'avibactam de 0,50 – 13,3 mg/mL) pour une stabilité en cours d'utilisation allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis jusqu'à 12 heures à 30 °C pour les poches de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium (0,9 %) ou une solution de Ringer lactate.

b Diluer à une concentration finale d'aztréonam de 1,5 – 40 mg/mL (concentration finale d'avibactam de 0,50 – 13,3 mg/mL) pour une stabilité en cours d'utilisation allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis jusqu'à 6 heures à 30 °C pour les poches de perfusion contenant une solution injectable de glucose (5 %).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1808/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 avril 2024.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail Web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emblaveo 1,5 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion
aztréonam/avibactam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1,5 g d'aztréonam et d'avibactam sodique équivalant à 0,5 g d'avibactam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient de l'arginine et du sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Flacon à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Lire la notice pour connaître la durée de conservation du médicament reconstitué et dilué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1808/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Emblaveo 1,5 g/0,5 g, poudre à diluer
aztréonam/avibactam
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Emblaveo 1,5 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion
aztréonam/avibactam

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Emblaveo et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Emblaveo
3. Comment utiliser Emblaveo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Emblaveo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Emblaveo et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce qu'Emblaveo
Emblaveo est un antibiotique qui contient deux substances actives, l'aztréonam et l'avibactam.
- L'aztréonam appartient au groupe d'antibiotiques appelés « monobactames ». Il peut tuer certains types de bactéries (les bactéries dites à Gram négatif).
- L'avibactam est un « inhibiteur de bêta-lactamases » qui aide l'aztréonam à tuer certaines bactéries qu'il ne peut pas tuer lui-même.

Dans quels cas Emblaveo est-il utilisé ?
Emblaveo est utilisé chez les adultes pour traiter :
- les infections bactériennes compliquées de l'abdomen (estomac et intestin), lorsque l'infection s'est propagée à la cavité abdominale (espace à l'intérieur de l'abdomen) ;
- les pneumonies nosocomiales (infection bactérienne des poumons contractée à l'hôpital), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (pneumonies qui se développent chez les patients reliés à un appareil appelé ventilateur pour les aider à respirer) ;
- les infections des voies urinaires compliquées (difficiles à traiter car elles se sont propagées à d'autres parties du corps ou que le patient présente d'autres affections), dont les pyélonéphrites (infection rénale) ;
- les infections dues à des bactéries à Gram négatif que d'autres antibiotiques pourraient ne pas parvenir à tuer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Emblaveo

Vous ne devez pas recevoir Emblaveo si :
- vous êtes allergique à l'aztréonam, à l'avibactam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- vous avez déjà eu une réaction allergique sévère (gonflement du visage, des mains, des pieds, des lèvres, de la langue ou de la gorge ; ou difficultés pour avaler ou respirer ; ou une réaction cutanée sévère) à d'autres antibiotiques appartenant aux groupes des pénicillines, des céphalosporines ou des carbapénèmes.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Emblaveo si :

- vous avez déjà eu des réactions allergiques (notamment une éruption cutanée) à d'autres antibiotiques. Les signes de réaction allergique comprennent des démangeaisons, une éruption cutanée ou des difficultés à respirer ;
- vous avez des problèmes rénaux ou vous prenez des médicaments qui affectent votre fonction rénale, tels que d'autres antibiotiques connus sous le nom d'aminosides (streptomycine, néomycine, gentamicine). Si votre fonction rénale est altérée, votre médecin pourra vous administrer une dose plus faible d'Emblaveo et pourra vouloir effectuer des analyses de sang régulières pendant le traitement pour vérifier votre fonction rénale. En outre, vous pouvez être exposé(e) à un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves affectant le système nerveux, tels qu'une encéphalopathie (trouble du cerveau pouvant être causé par une maladie, une blessure, des médicaments ou des produits chimiques) en raison de l'augmentation des taux sanguins d'Emblaveo, à moins que la dose ne soit réduite. Les symptômes de l'encéphalopathie incluent une confusion, des crises convulsives et des troubles mentaux (voir rubrique 3 : Si vous avez utilisé plus d'Emblaveo que vous n'auriez dû) ;
- vous avez des problèmes de foie. Il se peut que votre médecin veuille effectuer des analyses de sang régulières pendant le traitement pour vérifier le fonctionnement de votre foie, étant donné que des augmentations des enzymes hépatiques ont été observées avec Emblaveo ;
- vous prenez des médicaments connus sous le nom d'anticoagulants (médicaments qui empêchent la coagulation du sang). Emblaveo peut affecter la coagulation du sang. Votre médecin surveillera vos taux sanguins pour vérifier si votre dose d'anticoagulant doit être modifiée pendant le traitement par Emblaveo.

Adressez-vous à votre médecin si, après le début du traitement par Emblaveo, vous présentez :

- une diarrhée sévère, prolongée ou sanglante. Cela peut être le signe d'une inflammation du gros intestin. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par Emblaveo et de commencer un traitement spécifique contre la diarrhée (voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels).
- d'autres infections. Il existe une faible possibilité que vous contractiez une autre infection causée par une autre bactérie pendant ou après le traitement par Emblaveo.

Analyses biologiques
Informez votre médecin que vous utilisez Emblaveo si vous devez effectuer des analyses biologiques. Vous pourriez en effet obtenir un résultat anormal à un test appelé test de Coombs direct ou indirect. Ce test vise à détecter certains anticorps pouvant agir contre vos globules rouges.

Enfants et adolescents
Emblaveo ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques ou adolescents âgés de moins de 18 ans. En effet, on ne sait pas si ce médicament peut être utilisé en toute sécurité dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Emblaveo
Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Avant d'utiliser Emblaveo, indiquez à votre médecin si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- un médicament contre la goutte appelé probénécide.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament peut nuire à l'enfant à naître. Il ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le médecin l'estime nécessaire et uniquement si le bénéfice pour la mère l'emporte sur le risque pour l'enfant.

Ce médicament peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez, vous devez décider d'interrompre l'allaitement ou de vous abstenir de prendre ce médicament en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Emblaveo peut provoquer des effets indésirables, tels que des sensations vertigineuses qui peuvent affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous ressentez des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses (voir rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels ?).

Emblaveo contient du sodium
Ce médicament contient environ 44,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 2,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Emblaveo

Emblaveo vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère.

Quelle dose utiliser

Emblaveo est administré en goutte-à-goutte directement dans une veine (« perfusion intraveineuse »). La posologie habituelle est d'un flacon (contenant 1,5 g d'aztréonam et 0,5 g d'avibactam) toutes les 6 heures. La première dose est plus élevée (2 g d'aztréonam et 0,67 g d'avibactam). La perfusion dure 3 heures. La durée du traitement s'étend généralement de 5 à 14 jours, en fonction du type d'infection que vous avez et de la façon dont vous répondez au traitement.

Patients présentant des problèmes rénaux
Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin pourra diminuer la dose et augmenter l'intervalle entre les doses. En effet, Emblaveo est éliminé de votre corps par les reins. Si votre fonction rénale est diminuée, les concentrations sanguines d'Emblaveo peuvent être augmentées.

Si on vous a donné plus d'Emblaveo que ce que vous devriez recevoir
Emblaveo vous étant administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, il est peu probable que vous receviez une trop grande quantité de ce médicament. Toutefois, si vous présentez des effets indésirables ou si vous pensez que vous avez reçu trop d'Emblaveo, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Vous devez informer votre médecin en cas de confusion, de troubles mentaux, de troubles des mouvements ou de crise convulsive.

Si une dose d'Emblaveo a été oubliée
Si vous pensez qu'une dose a été oubliée, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves
Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :

- Gonflement du visage, des lèvres, des yeux, de la langue et/ou de la gorge, urticaire et difficultés pour avaler ou respirer. Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique ou d'un angiœdème pouvant engager le pronostic vital.
- Diarrhée sévère, persistante ou sanglante (pouvant être associée à des maux d'estomac ou à de la fièvre). Elle peut apparaître pendant ou après un traitement antibiotique et peut être le signe d'une inflammation grave de l'intestin. Dans ce cas, ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal.
- Apparition soudaine d'une éruption cutanée sévère, de cloques ou d'une desquamation de la peau, éventuellement accompagnée d'une forte fièvre ou de douleurs articulaires (il peut s'agir de signes d'affections plus graves telles que la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliatrice, l'érythème polymorphe).

Ces effets indésirables graves sont peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Autres effets indésirables
Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Diminution du nombre de globules rouges — mise en évidence par les analyses de sang
- Diminution du nombre de certains types de cellules sanguines (appelées « plaquettes ») — mise en évidence par les analyses de sang
- Confusion
- Sensations vertigineuses
- Diarrhée
- Nausées ou vomissements
- Maux d'estomac
- Augmentation de certaines enzymes du foie, mise en évidence par les analyses de sang
- Éruption cutanée
- Inflammation d'une veine
- Inflammation d'une veine associée à la présence d'un caillot sanguin
- Douleur ou gonflement au site d'injection
- Fièvre

Peu fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Augmentation du nombre de certains types de globules blancs (appelés « éosinophiles » et « leucocytes ») — mise en évidence par les analyses de sang
- Difficulté à s'endormir et à rester endormi
- Encéphalopathie (affection qui touche le cerveau et provoque une altération de l'état mental et une confusion)
- Maux de tête
- Diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur et à la température dans la bouche
- Troubles du goût
- Battements de cœur supplémentaires
- Saignement
- Diminution de la pression artérielle
- Rougissement du visage
- Contraction excessive des muscles des voies respiratoires entraînant des difficultés respiratoires
- Saignement de l'estomac
- Aphtes
- Augmentation du taux de certaines substances dans le sang (gamma-glutamyltransférase, phosphatase alcaline sanguine, créatinine)
- Démangeaisons
- Taches violettes telles que des ecchymoses (« bleus »), petites taches rouges
- Transpiration excessive
- Douleur thoracique

- Faiblesse

Rare : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- Infections fongiques du vagin
- Faible taux de cellules sanguines (pancytopénie)
- Diminution significative du type de globules blancs (appelés « neutrophiles ») utilisés pour combattre l'infection — mise en évidence par les analyses de sang
- Allongement du temps nécessaire pour qu'une coupure cesse de saigner
- Ecchymoses spontanées
- Résultat anormal d'un test appelé test de Coombs direct ou indirect. Ce test vise à détecter certains anticorps pouvant agir contre vos globules rouges.
- Crise convulsive
- Sensations d'engourdissement, de picotement, de fourmillement
- Vision double
- Sensation de tournoiement
- Tintements ou bourdonnements d'oreille
- Difficultés respiratoires
- Bruits respiratoires anormaux (respiration sifflante)
- Éternuements
- Nez bouché (congestion nasale)
- Mauvaise haleine
- Inflammation du foie
- Coloration jaune de la peau et des yeux
- Douleurs musculaires
- Hypersensibilité mammaire
- Sensation générale de malaise

Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Surinfection (nouvelle infection survenant après le traitement de l'infection en cours)

Des **douleurs thoraciques soudaines**, qui peuvent être le signe d'une réaction allergique potentiellement grave appelée syndrome de Kounis, ont été observées avec d'autres médicaments du même type. Si cela se produit, consultez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Emblaveo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Emblaveo
- Les substances actives sont l'aztréonam et l'avibactam. Chaque flacon contient 1,5 g d'aztréonam et d'avibactam sodique équivalant à 0,5 g d'avibactam (voir rubrique 2 : Emblaveo contient du sodium).
- L'autre ingrédient est l'arginine.

Comment se présente Emblaveo et contenu de l'emballage extérieur
Emblaveo est une poudre pour solution à diluer pour perfusion blanche à légèrement jaune disponible en flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un joint en aluminium avec capuchon rabattable. Il est disponible en boîte de 10 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant
Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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 Unlimited Company
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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : https://www.ema.europa.eu

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Important : veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit avant prescription.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de la solution injectable de chlorure de sodium (0,9 %), de la solution injectable de glucose (5 %) ou de la solution de Ringer lactate, comme indiqué ci-dessous.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparations injectables et le concentré obtenu doit être immédiatement dilué avant utilisation. La solution reconstituée est une solution limpide, incolore à jaune, exempte de particules visibles.

Emblaveo (aztréonam/avibactam) est un produit combiné ; chaque flacon contient 1,5 g d'aztréonam et 0,5 g d'avibactam dans un rapport fixe de 3/1.

Des techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution. Les doses doivent être préparées dans une poche de perfusion de taille appropriée.

Avant d'être administrés, les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de déceler toute particule en suspension.

Chaque flacon est exclusivement à usage unique.

L'intervalle total de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la préparation de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 30 minutes.

<u>Instructions relatives à la préparation de doses pour adultes dans une POCHE DE PERFUSION :</u>

REMARQUE : la procédure suivante décrit les étapes de préparation d'une solution pour perfusion avec une concentration finale de 1,5 à 40 mg/mL d'**aztréonam** et de 0,50 à 13,3 mg/mL d'**avibactam**. Tous les calculs doivent être effectués avant de commencer ces étapes.

1. Préparer la **solution reconstituée** (**131,2 mg/mL** d'aztréonam et **43,7 mg/mL** d'avibactam) :
   a) Introduire l'aiguille dans le bouchon du flacon et injecter 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables.
   b) Retirer l'aiguille et agiter doucement le flacon pour obtenir une solution limpide, incolore à jaune, exempte de particules visibles.
2. Préparer la **solution finale** pour perfusion (la concentration finale doit être de **1,5 à 40 mg/mL** pour l'aztréonam et de **0,50 à 13,3 mg/mL** pour l'avibactam) :
   Poche de perfusion : diluer davantage la solution reconstituée en transférant un volume calculé de manière appropriée de la solution reconstituée dans une poche de perfusion contenant l'une des solutions suivantes : solution injectable de chlorure de sodium (0,9 %), solution injectable de glucose (5 %) ou solution de Ringer lactate.

Se reporter au tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Préparation d'Emblaveo pour des doses adultes dans une POCHE DE PERFUSION

Dose totale (aztréonam/avibactam)	**Volume à prélever dans le(s) flacon(s) reconstitué(s)**	**Volume final après dilution dans la poche de perfusion[1,2]**
2 000 mg/667 mg	15,2 mL	50 mL à 250 mL
1 500 mg/500 mg	11,4 mL	50 mL à 250 mL
1 350 mg/450 mg	10,3 mL	50 mL à 250 mL
750 mg/250 mg	5,7 mL	50 mL à 250 mL
675 mg/225 mg	5,1 mL	50 mL à 250 mL
Toutes les autres doses	Volume (mL) calculé sur la base de la dose requise : **Dose (mg d'aztréonam) ÷ 131,2 mg/mL d'aztréonam** **Ou** **Dose (mg d'avibactam) ÷ 43,7 mg/mL d'avibactam**	Le volume (mL) varie en fonction de la taille de la poche de perfusion disponible et de la concentration finale souhaitée (Doit être de 1,5 – 40 mg/mL d'aztréonam et de 0,50 – 13,3 mg/mL d'avibactam)

1 Diluer à une concentration finale d'aztréonam de 1,5 – 40 mg/mL (concentration finale d'avibactam de 0,50 – 13,3 mg/mL) pour une stabilité en cours d'utilisation allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis jusqu'à 12 heures à 30 °C pour les poches de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium (0,9 %) ou une solution de Ringer lactate.

2 Diluer à une concentration finale d'aztréonam de 1,5 – 40 mg/mL (concentration finale d'avibactam de 0,50 – 13,3 mg/mL) pour une stabilité en cours d'utilisation allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis jusqu'à 6 heures à 30 °C pour les poches de perfusion contenant une solution injectable de glucose (5 %).

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement sauf si sa reconstitution et sa dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser celles indiquées ci-dessus.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.