ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emblaveo 1,5 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1,5 g di aztreonam e avibactam sodico equivalente a 0,5 g di avibactam.

Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 131,2 mg di aztreonam e 43,7 mg di avibactam (vedere paragrafo 6.6).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Emblaveo contiene circa 44,6 mg di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Liofilizzato da bianco a leggermente giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emblaveo è indicato nei pazienti adulti per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Infezione intra-addominale complicata (cIAI).
- Polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP).
- Infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite.

Emblaveo è inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi aerobi Gram-negativi in pazienti adulti con opzioni terapeutiche limitate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di utilizzare Emblaveo per il trattamento delle infezioni causate da microrganismi aerobi Gram-negativi in pazienti adulti con opzioni terapeutiche limitate solo dopo aver consultato un medico con adeguata esperienza nella gestione delle malattie infettive.

Posologia

Dose negli adulti con stima della clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min
La Tabella 1 mostra la dose raccomandata per via endovenosa per i pazienti con clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min. Una singola dose di carico è seguita da dosi di mantenimento a partire dall'intervallo di dosaggio successivo.

Tabella 1. Dose raccomandata per via endovenosa per tipo di infezione in pazienti adulti con CrCLa > 50 mL/min

Tipo di infezione	Dose di aztreonam-avibactam		Tempo di infusione	Intervallo di dosaggio	Durata del trattamento
	Carico	Mantenimento			
cIAI[b]	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ore	Ogni 6 ore	5-10 giorni
HAP, incluso VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ore	Ogni 6 ore	7-14 giorni
cUTI, inclusa pielonefrite	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ore	Ogni 6 ore	5-10 giorni
Infezioni causate da microrganismi aerobi Gram-negativi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ore	Ogni 6 ore	La durata dipende dalla sede dell'infezione e potrebbe proseguire fino a 14 giorni

a Calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.
b Da utilizzare in combinazione con metronidazolo quando è noto o si sospetta che agenti patogeni anaerobici stiano contribuendo al processo infettivo.

Popolazioni speciali

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (stima della CrCL da > 50 a ≤ 80 mL/min).

La Tabella 2 mostra gli aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti con stima della clearance della creatinina ≤ 50 mL/min. Una singola dose di carico è seguita da dosi di mantenimento a partire dall'intervallo di dosaggio successivo.

Tabella 2. Dosi raccomandate per i pazienti con CrCL stimata ≤ 50 mL/min

CrCL stimata (mL/min)[a]	Dose di aztreonam-avibactam[b]		Tempo di infusione	Intervallo di dosaggio
	Carico	Mantenimento		
> 30 a ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 ore	Ogni 6 ore
> 15 a ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 ore	Ogni 8 ore
≤ 15 mL/min, in emodialisi intermittente[c,d]	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 ore	Ogni 12 ore

a Calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.
b Le raccomandazioni della dose si basano su modelli e simulazioni farmacocinetiche.
c Sia aztreonam che avibactam vengono eliminati con l'emodialisi. Nei giorni di emodialisi, Emblaveo deve essere somministrato dopo il completamento della seduta emodialitica.
d aztreonam-avibactam non deve essere utilizzato in pazienti con CrCl ≤ 15 mL/min salvo che non venga iniziata l'emodialisi o un'altra forma di terapia renale sostitutiva

Nei pazienti con compromissione renale si consiglia un attento monitoraggio della clearance della creatinina stimata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non sono disponibili dati sufficienti per formulare raccomandazioni sull'aggiustamento della dose per i pazienti sottoposti a terapia renale sostitutiva diversa dall'emodialisi (ad es. emofiltrazione veno-venosa continua o dialisi peritoneale).

I pazienti sottoposti a terapia renale sostitutiva continua (CRRT) necessitano di una dose più elevata rispetto ai pazienti in emodialisi. Per i pazienti sottoposti a terapia renale sostitutiva continua, la dose deve essere aggiustata in base alla clearance della CRRT (CLCRRT in mL/min).

Compromissione epatica
Non sono richiesti aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Emblaveo nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Emblaveo deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 3 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave ipersensibilità (ad es. reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad es. penicilline, cefalosporine o carbapenemi).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni da ipersensibilità

Prima di iniziare il trattamento, è necessario stabilire se il paziente ha un'anamnesi positiva per reazioni da ipersensibilità ad aztreonam o ad altri medicinali beta-lattamici. Emblaveo è controindicato nei pazienti con un'anamnesi positiva per reazioni severe da ipersensibilità a qualsiasi antibiotico beta-lattamico (vedere paragrafo 4.3) Inoltre, deve essere prestata attenzione quando si somministra aztreonam/avibactam a pazienti con una anamnesi positiva per qualsiasi altro tipo di reazione da ipersensibilità ad altri medicinali beta-lattamici. In caso di reazioni da ipersensibilità severe, Emblaveo deve sere interrotto immediatamente ed è necessario mettere in atto adeguate misure di emergenza.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, si raccomanda un attento monitoraggio durante il trattamento con Emblaveo. Aztreonam e avibactam vengono eliminati prevalentemente attraverso i reni, pertanto la dose deve essere ridotta in base al grado di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Sono stati segnalati alcuni casi di sequele neurologiche con aztreonam (ad es. encefalopatia, confusione, epilessia, alterazione della coscienza, disturbi del movimento) in pazienti con compromissione renale e in associazione con sovradosaggio di beta-lattamici (vedere paragrafo 4.9).

Il trattamento concomitante con prodotti nefrotossici (ad es. aminoglicosidi) può influenzare negativamente la funzionalità renale. La CrCL deve essere monitorata nei pazienti con funzionalità renale alterata e la dose di Emblaveo deve essere aggiustata di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Con Emblaveo è stato osservato un aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con compromissione epatica si raccomanda un attento monitoraggio durante il trattamento con

Emblaveo.

Limitazioni dei dati clinici

L'uso di aztreonam-avibactam per trattare pazienti con cIAI, HAP inclusa VAP e cUTI inclusa pielonefrite si basa sull'esperienza con aztreonam in monoterapia, su analisi farmacocinetiche-farmacodinamiche di aztreonam-avibactam e su dati limitati provenienti da uno studio clinico randomizzato condotto su 422 adulti con cIAI o HAP/VAP.

L'uso di aztreonam-avibactam per trattare le infezioni causate da microrganismi aerobi Gram-negativi, in pazienti con opzioni terapeutiche limitate, si basa sull'analisi farmacocinetica/farmacodinamica per aztreonam-avibactam e su dati limitati provenienti da uno studio clinico randomizzato condotto su 422 adulti con cIAI o HAP/VAP (di cui 17 pazienti con organismi resistenti ai carbapenemi [resistenti al meropenem] trattati con Emblaveo) e da uno studio clinico randomizzato condotto su 15 adulti (di cui 12 pazienti trattati con Emblaveo) con infezioni severe dovute a batteri Gram-negativi producenti metallo-β-lattamasi (MBL) (vedere paragrafo 5.1).

Spettro di attività di aztreonam-avibactam

Aztreonam ha poca o nessuna attività contro la maggior parte degli *Acinetobacter* spp., dei microrganismi Gram-positivi e anaerobi, (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Medicinali antibatterici supplementari devono essere utilizzati quando è noto o si sospetta che questi patogeni contribuiscano al processo infettivo.

Lo spettro di inibizione di avibactam comprende molti degli enzimi che inattivano aztreonam, comprese le β-lattamasi di classe A e le β-lattamasi di classe C secondo il sistema di classificazione di Ambler. Avibactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo-β-lattamasi) e non è in grado di inibire molti enzimi di classe D. Aztreonam è generalmente stabile all'idrolisi da parte degli enzimi di classe B (vedere paragrafo 5.1).

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Durante il trattamento con aztreonam sono stati riportati casi di diarrea associata a *Clostridioides (C.) difficile* (CDAD) e colite pseudomembranosa, di gravità da lieve a pericolosa per la vita. Questa diagnosi deve essere considerata nei pazienti che manifestano la comparsa di diarrea durante o dopo la somministrazione di Emblaveo (vedere paragrafo 4.8). Deve essere considerata l'interruzione della terapia con Emblaveo e la somministrazione di un trattamento specifico per *C. difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Microrganismi non sensibili

L'uso di Emblaveo può provocare una crescita eccessiva di organismi non sensibili, che può richiedere l'interruzione del trattamento o altre misure appropriate.

Prolungamento del tempo di protrombina/aumento dell'attività degli anticoagulanti orali

Nei pazienti trattati con aztreonam è stato segnalato un prolungamento del tempo di protrombina (vedere paragrafo 4.8). Deve essere effettuato un adeguato monitoraggio quando vengono prescritti in concomitanza gli anticoagulanti orali la cui dose potrebbe necessitare di un aggiustamento per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione.

Interferenza con i test sierologici

Durante il trattamento con aztreonam può svilupparsi una positività al test di Coombs diretto o indiretto (test dell'antiglobulina diretto o indiretto) (vedere paragrafo 4.8).

Sodio

Questo medicinale contiene circa 44,6 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 2,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Emblaveo può essere diluito con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 6.6) e questo deve essere tenuto in considerazione in relazione al contenuto totale di sodio, proveniente da tutte le fonti, che verrà somministrato al paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In vitro, aztreonam e avibactam sono substrati dei trasportatori di anioni organici OAT1 e OAT3 che possono contribuire all'assorbimento attivo dal compartimento ematico e, quindi, all'escrezione renale. Probenecid (un potente inibitore dell'OAT) inibisce l'assorbimento di avibactam dal 56% al 70% *in vitro* e, pertanto, ha il potenziale di alterare l'eliminazione di avibactam quando co-somministrato. Poiché non è stato condotto uno studio clinico di interazione tra aztreonam-avibactam e probenecid, non è raccomandata la co-somministrazione con probenecid.

Aztreonam non viene metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450. *In vitro*, avibactam non ha mostrato alcuna inibizione significativa degli enzimi del citocromo P450 né induzione del citocromo P450 ai livelli di esposizione clinicamente rilevanti. *In vitro* avibactam non inibisce i principali trasportatori renali o epatici ai livelli di esposizione clinicamente rilevanti; pertanto, il potenziale di interazione tra farmaci attraverso questi meccanismi è considerato basso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di aztreonam o avibactam in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali con aztreonam non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Gli studi sugli animali con avibactam hanno mostrato una tossicità riproduttiva senza evidenza di effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3).

Aztreonam/avibactam deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente indicato e solo se il beneficio per la madre supera il rischio per il bambino.

Allattamento

Aztreonam viene escreto nel latte umano in concentrazioni inferiori all'1% rispetto a quelle misurate simultaneamente nel siero materno. Non è noto se avibactam sia escreto nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con aztreonam/avibactam tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati circa gli effetti di aztreonam/avibactam sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali con aztreonam o avibactam non indicano effetti dannosi relativamente alla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Possono verificarsi effetti indesiderati (ad es. capogiri) che possono alterare lievemente la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaci (ADR) più comuni nei pazienti trattati con aztreonam/avibactam (ATM-AVI) sono state anemia (6,9%), diarrea (6,2%), aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) (6,2%) e di aspartato aminotransferasi (AST) (5,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti ADR sono state segnalate con aztreonam in monoterapia e/o individuate durante gli studi clinici di fase 2 e fase 3 con Emblaveo (N = 305).

Le ADR elencate nella tabella seguente sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e alle categorie di frequenza, definite utilizzando la seguente convenzione:
molto comune (≥ 1/10);
comune (≥ 1/100, < 1/10),
non comune (≥ 1/1 000, < 1/100),
raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (<1/10 000)
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	**Comune ≥ 1/100, < 1/10**	**Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Infezioni ed infestazioni			Candidosi vulvovaginale Infezione della vagina	Superinfezione
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Trombocitosi Trombocitopenia	Conta eosinofila aumentata Leucocitosi	Pancitopenia Neutropenia Tempo di protrombina prolungato Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato Test di Coombs positivo Test di Coombs diretto positivo	

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	**Comune ≥ 1/100, < 1/10**	**Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
			Test di Coombs indiretto positivo	
Disturbi del sistema immunitario		Reazione anafilattica Ipersensibilità a farmaci		
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale	Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Encefalopatia Cefalea Ipoestesia orale Disgeusia	Crisi epilettiche Parestesia	
Patologie dell'occhio			Diplopia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine Tinnito	
Patologie cardiache		Extrasistoli		
Patologie vascolari		Emorragia Ipotensione Rossore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo	Dispnea Respiro sibilante Starnuto Congestione nasale	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito Dolore addominale	Colite da *Clostridium difficile* Emorragia gastrointestinale Ulcerazione della bocca	Colite pseudomembranosa Alitosi	
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi (AST)	Aumento dei livelli di gamma-glutamil	Epatite Itterizia	

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100	Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
	Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) Aumento delle transaminasi	transferasi (GGT) Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina ematica		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Angioedema Necrolisi epidermica tossica Dermatite esfoliativa Eritema multiforme Porpora Orticaria Petecchie Prurito Iperidrosi		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia	
Patologie renali e urinarie		Aumento dei livelli ematici di creatinina		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Dolorabilità mammaria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite Tromboflebite Stravaso in sede di infusione	Fastidio al torace Astenia	Malessere	

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100	Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
	Dolore in sede di iniezione Piressia			

Sindrome di Kounis

E' stata riportata la sindrome coronarica acuta associata a una reazione allergica (sindrome di Kounis). con altri antibiotici beta-lattamici

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare encefalopatia, confusione, epilessia, alterazione della coscienza e disturbi del movimento, in particolare nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Se necessario, aztreonam e avibactam possono essere parzialmente rimossi mediante emodialisi.

Durante una sessione di emodialisi di 4 ore, vengono rimossi il 38% della dose di aztreonam e il 55% della dose di avibactam.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici beta-lattamici, monobattami, codice ATC: J01DF51

Meccanismo d'azione

Aztreonam inibisce la sintesi del peptidoglicano della parete cellulare batterica ()in seguito al legame con proteine leganti la penicillina (PBP), con conseguente lisi e morte delle cellule batteriche. Aztreonam è generalmente stabile all'idrolisi da parte degli enzimi di classe B (metallo-β-lattamasi).

Avibactam è un inibitore non β-lattamico della β-lattamasi che agisce formando un addotto covalente con l'enzima stabile all'idrolisi. Avibactam inibisce sia le β-lattamasi di classe A sia quelle di classe C di Ambler e alcuni enzimi di classe D, comprese le β-lattamasi a spettro esteso (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi (KPC) e OXA-48 carbapenemasi, ed enzimi AmpC. Avibactam non inibisce gli enzimi di classe B e non è in grado di inibire molti enzimi di classe D.

Resistenza

I meccanismi di resistenza batterica che potrebbero potenzialmente influenzare aztreonam-avibactam includono enzimi β-lattamasi refrattari all'inibizione da parte di avibactam e in grado di idrolizzare aztreonam, PBP mutanti o acquisite, ridotta permeabilità della membrana esterna a entrambi i composti ed efflusso attivo di entrambi i composti.

Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici

Non sono stati dimostrati sinergie né antagonismi in studi di combinazione di farmaci *in vitro* con aztreonam-avibactam e amikacina, ciprofloxacina, colistina, daptomicina, gentamicina, levofloxacina, linezolid, metronidazolo, tigeciclina, tobramicina e vancomicina.

Breakpoint dei test di sensibilità

I criteri interpretativi della MIC (concentrazione minima inibente) per i test di sensibilità sono stati stabiliti dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) per aztreonam/avibactam e sono elencati al seguente indirizzo:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

È stato dimostrato che l'attività antimicrobica di aztreonam contro patogeni specifici mostra la correlazione migliore con la percentuale di tempo in cui la concentrazione del farmaco libero è al di sopra della concentrazione minima inibitoria di aztreonam-avibactam nell'intervallo di dose (%*f*T > MIC di aztreonam-avibactam). Per avibactam, l'indice farmacocinetico/farmacodinamico (PK-PD) è la percentuale di tempo in cui la concentrazione del farmaco libero è al di sopra di una concentrazione soglia nell'intervallo di dose (%*f*T > C_T).

Attività antibatterica contro agenti patogeni specifici

Studi *in vitro* suggeriscono che i seguenti patogeni sarebbero sensibili ad aztreonam-avibactam in assenza di meccanismi di resistenza acquisita:

Organismi aerobi Gram-negativi
- Complesso *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- Complesso *Enterobacter cloacae*
- *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*

Studi *in vitro* indicano che le seguenti specie non sono sensibili ad aztreonam-avibactam:
- *Acinetobacter* spp.

- Organismi aerobi Gram-positivi
- Organismi anaerobi

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Emblaveo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle infezioni causate da batteri aerobi Gram-negativi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

La media geometrica (CV%) della concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario di aztreonam e avibactam ($C_{max,ss}$) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo nelle 24 ore ($AUC_{24,ss}$) nei pazienti degli studi di Fase 3 con funzionalità renale normale (n = 127) dopo infusioni multiple di 3 ore di 1,5 g di aztreonam/0,5 g di avibactam somministrate ogni 6 ore erano 54,2 mg/L (40,8) e 11,0 mg/L (44,9), rispettivamente, e 833 mg*h/L (45,8) e 161 mg*h/L (47,5), rispettivamente. I parametri farmacocinetici di aztreonam e avibactam dopo la somministrazione di dosi singole e multiple di aztreonam-avibactam in combinazione erano simili a quelli determinati quando aztreonam o avibactam venivano somministrati in monoterapia.

Distribuzione

Il legame di avibactam e aztreonam con le proteine umane è indipendente dalla concentrazione ed è basso, rispettivamente circa l'8% e il 38%. I volumi di distribuzione allo stato stazionario di aztreonam e avibactam erano comparabili, circa 20 L e 24 L, rispettivamente, in pazienti con infezioni intra-addominali complicate dopo dosi multiple di 1,5 g/0,5 g di aztreonam-avibactam ogni 6 ore infusi nell'arco di 3 ore.

Aztreonam attraversa la placenta e viene escreto nel latte materno.

La penetrazione di aztreonam nel fluido di rivestimento dell'epitelio (ELF) polmonare non è stata studiata clinicamente; nei pazienti intubati è stato riportato un rapporto medio tra la concentrazione nelle secrezioni bronchiali e la concentrazione nel siero compreso tra il 21% e il 60% da 2 a 8 ore dopo una singola dose endovenosa di aztreonam da 2 g.

Avibactam penetra nell'ELF bronchiale umano con concentrazioni pari a circa il 30% di quelle plasmatiche e un profilo concentrazione-tempo simile tra ELF e plasma. Avibactam penetra nel tessuto sottocutaneo nella sede di infezioni cutanee, con concentrazioni tissutali approssimativamente uguali alle concentrazioni di farmaco libero nel plasma.

La penetrazione di aztreonam nella barriera ematoencefalica intatta è limitata, con conseguenti bassi livelli di aztreonam nel liquido cerebrospinale (CSF) in assenza di infiammazione; tuttavia, quando le meningi sono infiammate le concentrazioni nel CSF aumentano.

Biotrasformazione

Aztreonam non viene ampiamente metabolizzato. Il metabolita principale è inattivo e si forma a seguito dell'apertura dell'anello beta-lattamico dovuta all'idrolisi. I dati relativi al recupero indicano che circa il 10% della dose viene escreto sotto forma di questo metabolita. Non è stato osservato alcun metabolismo di avibactam nelle preparazioni di fegato umano (microsomi ed epatociti). Avibactam in forma immodificata è risultato il principale componente correlato al farmaco nel plasma e nelle urine umani dopo la somministrazione di [^{14}C]-avibactam.

Eliminazione

Le emivite terminali ($t_{½}$) sia di aztreonam sia di avibactam sono circa 2-3 ore dopo la somministrazione endovenosa.

Aztreonam viene escreto nelle urine mediante secrezione tubulare attiva e filtrazione glomerulare. Circa il 75%-80% della dose endovenosa o intramuscolare è stato recuperato nelle urine. I componenti della radioattività urinaria erano aztreonam immodificato (circa il 65% recuperato entro 8 ore), il prodotto inattivo dell'idrolisi dell'anello β-lattamico di aztreonam (circa il 7%) e metaboliti sconosciuti (circa il 3%). Circa il 12% di aztreonam viene escreto nelle feci.

Avibactam viene escreto immodificato nelle urine con una clearance renale di circa 158 mL/min, suggerendo una secrezione tubulare attiva oltre alla filtrazione glomerulare. La percentuale di farmaco immodificato escreto nelle urine era indipendente dalla dose somministrata e rappresentava dall'83,8% al 100% della dose di avibactam allo stato stazionario. Meno dello 0,25% di avibactam viene escreto nelle feci.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica sia di aztreonam sia di avibactam è approssimativamente lineare nell'intervallo di dosi studiato (da 1 500 mg a 2 000 mg di aztreonam; da 375 mg a 600 mg di avibactam). Non è stato osservato alcun accumulo apprezzabile di aztreonam o avibactam a seguito di infusioni endovenose multiple di 1 500 mg/500 mg di aztreonam-avibactam somministrate ogni 6 ore per un massimo di 11 giorni in adulti sani con funzionalità renale normale.

Popolazioni specifiche

Compromissione renale
L'eliminazione di aztreonam e avibactam è ridotta nei pazienti con compromissione renale. Gli incrementi medi dell'AUC di avibactam sono, rispettivamente, 2,6 volte, 3,8 volte, 7 volte e 19,5 volte nei soggetti con compromissione renale lieve (qui definita come CrCL da 50 a 79 mL/min), moderata (qui definita come CrCL da 30 a 49 mL/min), grave (CrCL < 30 mL/min, che non richiede dialisi) e malattia renale allo stadio terminale, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (qui definita come CrCL > 80 mL/min). È necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con CrCL stimata ≤ 50 mL/min, vedere paragrafo 4.2.

Compromissione epatica
La farmacocinetica di avibactam in pazienti con qualsiasi grado di compromissione epatica non è stata studiata. Poiché aztreonam e avibactam non sembrano subire un metabolismo epatico significativo, non si prevede che la clearance sistemica di uno dei principi attivi venga alterata in modo significativo dalla compromissione epatica.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)
Negli anziani l'emivita media di eliminazione sia di aztreonam sia di avibactam è aumentata e la clearance plasmatica è diminuita, in linea con la riduzione correlata all'età della clearance renale di aztreonam e avibactam.

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di aztreonam-avibactam non è stata valutata nei pazienti pediatrici.

Genere, etnia e peso corporeo
La farmacocinetica di aztreonam-avibactam non è influenzata in modo significativo dal genere o dall'etnia. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di aztreonam-avibactam, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione in pazienti adulti con indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2 rispetto ai pazienti adulti con IMC < 30 kg/m^2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Aztreonam

I dati preclinici di aztreonam non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o tossicità della riproduzione. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con aztreonam per via endovenosa.

Avibactam

I dati preclinici di avibactam non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con avibactam.

Tossicità della combinazione aztreonam e avibactam

Uno studio tossicologico di combinazione di 28 giorni condotto sui ratti ha indicato che avibactam non ha alterato il profilo di sicurezza di aztreonam quando somministrato in combinazione.

Tossicità riproduttiva

Gli studi sugli animali con aztreonam non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità, sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale.

In coniglie gravide trattate con avibactam a dosi di 300 e 1 000 mg/kg/die, è stato evidenziato un peso fetale medio inferiore e un ritardo dell'ossificazione, correlati alla dose, potenzialmente associati alla tossicità materna. I livelli di esposizione plasmatica al NOAEL materno e fetale (100 mg/kg/die) indicano margini di sicurezza da moderati a bassi.

Nel ratto non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo embriofetale o sulla fertilità. Dopo la somministrazione di avibactam durante la gravidanza e l'allattamento nel ratto, non è stato osservato alcun effetto sulla sopravvivenza, sulla crescita o sullo sviluppo della prole, tuttavia, è stato rilevato un aumento dell'incidenza della dilatazione della pelvi renale e degli ureteri in meno del 10% dei piccoli di ratto a esposizioni materne maggiori o uguali a circa 2,8 volte le esposizioni terapeutiche nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere secca

30 mesi.

Dopo la ricostituzione

Il flaconcino ricostituito deve essere utilizzato entro 30 minuti per la preparazione della sacca per infusione o della soluzione madre per la somministrazione della dose appropriata di ATM-AVI per

l'infusione endovenosa.

Dopo la diluizione

Sacche per infusione
Se la soluzione endovenosa è preparata con una soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9%) o una soluzione di Ringer lattato, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2 °C-8 °C seguita da un massimo di 12 ore ad una temperatura massima di 30 °C.

Se la soluzione endovenosa viene preparata con una soluzione iniettabile di glucosio (5%), la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2 °C-8 °C seguita da un massimo di 6 ore fino a 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare quelli sopra indicati.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro da 30 mL (Tipo I) chiuso con tappo in gomma (clorobutile) e sigillo in alluminio con cappuccio rimovibile.

Il medicinale è fornito in confezioni da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita con acqua sterile per preparazioni iniettabili e il concentrato risultante deve essere diluito immediatamente prima dell'uso. La soluzione ricostituita è una soluzione limpida, da incolore a gialla ed è priva di particelle visibili.

Per la preparazione e la somministrazione della soluzione devono essere utilizzate tecniche asettiche standard. Le dosi devono essere preparate in una sacca per infusione di dimensioni adeguate.

I medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di particelle prima della somministrazione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

L'intervallo di tempo totale tra l'inizio della ricostituzione e il completamento della preparazione dell'infusione endovenosa non deve superare 30 minuti.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) è un prodotto combinato; ogni flaconcino contiene 1,5 g di aztreonam e 0,5 g di avibactam in un rapporto fisso 3:1.

Istruzioni per la preparazione delle dosi per adulti in una SACCA PER INFUSIONE:

NOTA: la seguente procedura descrive i passaggi per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 1,5-40 mg/mL di **aztreonam** e 0,50-13,3 mg/mL di **avibactam**. Tutti i calcoli

devono essere completati prima di iniziare questi passaggi.

1. Preparare la **soluzione ricostituita** (**131,2 mg/mL** di aztreonam e **43,7 mg/mL** di avibactam):
   a) Inserire l'ago attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
   b) Estrarre l'ago e agitare delicatamente il flaconcino per ottenere una soluzione limpida, da incolore a gialla, priva di particelle visibili.
2. Preparare la **soluzione finale** per l'infusione (la concentrazione finale deve essere **1,5-40 mg/mL** di aztreonam e **0,50-13,3 mg/mL** di avibactam):
   Sacca per infusione: diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita in una sacca per infusione contenente una delle seguenti soluzioni: soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9%), soluzione iniettabile di glucosio (5%) o soluzione di Ringer lattato.

Fare riferimento alla Tabella 4 di seguito.

Tabella 4. Preparazione di Emblaveo per dosi per adulti in una SACCA PER INFUSIONE

Dose totale (aztreonam/avibactam)	**Volume da prelevare dal(i) flaconcino(i) ricostituito(i)**	**Volume finale dopo la diluizione nella sacca per infusione[a,b]**
2 000 mg/667 mg	15,2 mL	Da 50 mL a 250 mL
1 500 mg/500 mg	11,4 mL	Da 50 mL a 250 mL
1 350 mg/450 mg	10,3 mL	Da 50 mL a 250 mL
750 mg/250 mg	5,7 mL	Da 50 mL a 250 mL
675 mg/225 mg	5,1 mL	Da 50 mL a 250 mL
Tutte le altre dosi	Volume (mL) calcolato in base alla dose richiesta: **Dose (mg di aztreonam) ÷ 131,2 mg/mL di aztreonam** **Oppure** **Dose (mg di avibactam) ÷ 43,7 mg/mL di avibactam**	Il volume (mL) varierà in base alla disponibilità delle dimensioni delle sacche per infusione e alla concentrazione finale desiderata (deve essere 1,5-40 mg/mL di aztreonam e 0,50-13,3 mg/mL di avibactam)

a Diluire alla concentrazione finale di aztreonam di 1,5-40 mg/mL (concentrazione finale di avibactam di 0,50-13,3 mg/mL) per la stabilità in uso fino a 24 ore a 2 °C- 8 °C, seguita da un massimo di 12 ore fino a 30 °C per sacche per infusione contenenti soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9%) o soluzione di Ringer lattato.

b Diluire alla concentrazione finale di aztreonam di 1,5-40 mg/mL (concentrazione finale di avibactam di 0,50-13,3 mg/mL) per la stabilità in uso fino a 24 ore a 2 °C-8 °C, seguita da un massimo di 6 ore fino a 30 °C per sacche per infusione contenenti soluzione iniettabile di glucosio (5%).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1808/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 aprile 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO IN CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emblaveo 1,5 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione
aztreonam/avibactam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 1,5 g di aztreonam e avibactam sodico equivalente a 0,5 g di avibactam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene arginina e sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Flaconcino monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Per il periodo di validità del medicinale ricostituito e diluito, leggere il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1808/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Emblaveo 1,5 g/0,5 g polvere per concentrato
aztreonam/avibactam
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Emblaveo 1,5 g/0,5 g, polvere per concentrato per soluzione per infusione
aztreonam/avibactam

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Emblaveo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Emblaveo
3. Come usare Emblaveo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Emblaveo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Emblaveo e a cosa serve

Cos'è Emblaveo
Emblaveo è un medicinale antibiotico che contiene due principi attivi: aztreonam e avibactam.
- Aztreonam appartiene al gruppo di antibiotici chiamati "monobattamici". È in grado di uccidere alcuni tipi di batteri (i cosiddetti batteri Gram negativi).
- Avibactam è un "inibitore della beta-lattamasi" e aiuta aztreonam a uccidere alcuni batteri che non è in grado di uccidere da solo.

A cosa serve Emblaveo
Emblaveo è usato negli adulti per trattare:
- infezioni batteriche complicate dell'addome (stomaco e intestino) in cui l'infezione si è diffusa nella cavità addominale (spazio all'interno dell'addome);
- polmonite acquisita in ospedale (un'infezione batterica dei polmoni che viene contratta negli ospedali), inclusa la polmonite associata alla ventilazione meccanica (polmonite che si sviluppa nei pazienti che si avvalgono di un macchinario chiamato ventilatore che li aiuta a respirare);
- infezioni complicate (cioè difficili da trattare perché si sono diffuse in altre parti del corpo o perchè il paziente ha altre patologie concomitanti) delle vie urinarie, inclusa pielonefrite (infezione renale);
- infezioni causate da batteri Gram negativi che altri antibiotici potrebbero non essere in grado di uccidere.

2. Cosa deve sapere prima di usare Emblaveo

Non usi Emblaveo se
- è allergico ad aztreonam, avibactam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- ha mai avuto una reazione allergica grave (gonfiore del viso, delle mani, dei piedi, delle labbra, della lingua o della gola; o difficoltà a deglutire o respirare; o una grave reazione della pelle) ad altri antibiotici appartenenti al gruppo delle penicilline, delle cefalosporine o dei carbapenemi.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Emblaveo se:

- ha avuto in passato una reazione allergica (anche solo un'eruzione cutanea) ad altri antibiotici. I segni di una reazione allergica includono prurito, eruzione cutanea o difficoltà a respirare;
- ha problemi ai reni o se sta assumendo medicinali che influenzano la funzionalità renale, come altri antibiotici noti come aminoglicosidi (streptomicina, neomicina, gentamicina). Se la funzionalità renale è compromessa, il medico potrebbe prescriverle una dose più bassa di Emblaveo e potrebbe voler eseguire esami del sangue regolari durante il trattamento per controllare la funzionalità renale. Inoltre, lei potrebbe essere maggiormente a rischio di sviluppare effetti indesiderati gravi che colpiscono il sistema nervoso, come encefalopatia (un disturbo del cervello che può essere causato da malattie, lesioni, medicinali o sostanze chimiche) a causa dell'aumento dei livelli ematici di Emblaveo a meno che la dose non venga ridotta. I sintomi di encefalopatia includono confusione, crisi epilettiche e alterazione della funzione mentale (vedere paragrafo 3: Se usa più Emblaveo di quanto deve);
- ha problemi al fegato. Il medico potrebbe voler eseguire regolarmente esami del sangue per controllare il fegato durante il trattamento poiché con Emblaveo sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici;
- sta assumendo medicinali noti come anticoagulanti (medicinali che impediscono la coagulazione del sangue). Emblaveo può influenzare la coagulazione del sangue. Il medico monitorerà i livelli ematici per verificare se è necessario modificare la dose di anticoagulante durante il trattamento con Emblaveo.

Si rivolga al medico se, dopo aver iniziato il trattamento con Emblaveo, manifesta:
- diarrea grave, prolungata o sanguinolenta in quanto potrebbero essere segno di infiammazione dell'intestino crasso. Può essere necessario interrompere il trattamento con Emblaveo e iniziare un trattamento specifico per la diarrea (vedere paragrafo 4: possibili effetti indesiderati).
- altre infezioni. Esiste una piccola possibilità che lei possa contrarre un'infezione diversa causata da un altro batterio durante o dopo il trattamento con Emblaveo.

Esami di laboratorio
Se deve sottoporsi a esami, informi il medico che sta assumendo Emblaveo, perché potrebbe ottenere risultati anomali in un test chiamato Test di Coombs diretto o indiretto. Questo esame ricerca la presenza di anticorpi diretti contro i globuli rossi.

Bambini e adolescenti
Emblaveo non deve essere utilizzato in pazienti pediatrici o adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché non è noto se il medicinale sia sicuro da usare in questa fascia di età.

Altri medicinali ed Emblaveo
Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Si rivolga al medico prima di usare Emblaveo se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- un medicinale per la gotta chiamato probenecid.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Questo medicinale può essere dannoso per il feto. Deve essere usato durante la gravidanza solo se il medico lo ritiene necessario e solo se il beneficio per la madre supera il rischio per il bambino.

Questo medicinale potrebbe passare nel latte materno. Se sta allattando, deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con questo medicinale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Emblaveo può causare effetti indesiderati, come capogiri, che possono influenzare capacità di guidare e usare macchinari. Non guidi o usi strumenti o macchinari se manifesta effetti indesiderati come capogiri (vedere paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati).

Emblaveo contiene sodio
Questo medicinale contiene circa 44,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino. Questo equivale al 2,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta per un adulto.

3. Come usare Emblaveo

Emblaveo le sarà somministrato da un medico o da un infermiere.

Quanto medicinale usare

Emblaveo viene somministrato tramite flebo direttamente in vena ("infusione endovenosa"). La dose abituale è un flaconcino (contenente 1,5 g di aztreonam e 0,5 g di avibactam) ogni 6 ore. La prima dose è più alta (2 g di aztreonam e 0,67 g di avibactam). L'infusione durerà 3 ore. Un ciclo di trattamento dura solitamente da 5 a 14 giorni, a seconda del tipo di infezione e di come risponde al trattamento.

Persone con problemi renali
Se ha problemi ai reni, il medico potrebbe ridurre la dose e aumentare l'intervallo tra le dosi, poiché Emblaveo viene eliminato dal corpo attraverso i reni. Se la funzionalità renale è compromessa, i livelli di Emblaveo nel sangue potrebbero essere aumentati.

Se usa più Emblaveo di quanto deve
Emblaveo le verrà somministrato da un medico o da un infermiere quindi è improbabile che le venga somministrata una quantità eccessiva di questo medicinale. Tuttavia, se manifesta effetti indesiderati o pensa che le sia stata somministrata una quantità eccessiva di Emblaveo, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Deve informare il medico se manifesta confusione, funzioni mentali alterate, problemi di movimento o crisi epilettiche.

Se dimentica di usare una dose di Emblaveo
Se pensa di aver dimenticato una dose, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, poiché potrebbe aver bisogno di cure mediche urgenti:
- gonfiore del viso, delle labbra, degli occhi, della lingua e/o della gola, orticaria e difficoltà a deglutire o respirare. Questi possono essere segni di una reazione allergica o di angioedema, che possono essere potenzialmente fatali.
- Diarrea grave, persistente o sanguinolenta (che può essere associata a mal di stomaco o febbre) che può verificarsi durante o dopo il trattamento con antibiotici e può essere un segno di grave infiammazione intestinale. Se manifesta questi sintomi, non assuma medicinali che bloccano o rallentano il movimento intestinale;
- comparsa improvvisa di una grave eruzione cutanea o di formazione di vescicole o desquamazione della pelle, possibilmente accompagnata da febbre alta o dolore articolare (questi possono essere segni di condizioni mediche più gravi come necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa, eritema multiforme).

Questi effetti indesiderati gravi non sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100).

Altri effetti indesiderati
Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comuni: (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- Diminuzione del numero dei globuli rossi - evidenziata dagli esami del sangue
- Variazione del numero di alcuni tipi di cellule del sangue (chiamate "piastrine") - evidenziata dagli esami del sangue
- Confusione
- Capogiro
- Diarrea
- Nausea o vomito
- Dolore allo stomaco
- Aumento di alcuni enzimi del fegato - evidenziati dagli esami del sangue
- Eruzione cutanea
- Infiammazione di una vena
- Infiammazione di una vena associata a un coagulo di sangue
- Dolore o tumefazione in corrispondenza del sito di iniezione
- Febbre

Non comuni: (possono interessare fino a 1 persona su 100)
- Aumento del numero di alcuni tipi di globuli bianchi (chiamati "eosinofili" e "leucociti") - evidenziato dagli esami del sangue
- Difficoltà ad addormentarsi e a mantenere il sonno
- Encefalopatia (una condizione che colpisce il cervello e provoca stato mentale alterato e confusione)
- Cefalea
- Ridotta sensibilità della bocca al tatto, al dolore e alla temperatura
- Alterazione del gusto
- Aumento dei battiti cardiaci
- Sanguinamento
- Riduzione della pressione del sangue
- Arrossamento del viso
- Contrazione eccessiva dei muscoli delle vie aeree che causa difficoltà nella respirazione
- Sanguinamento dello stomaco
- Ulcere della bocca
- Aumento dei livelli di alcune sostanze nel sangue (gamma-glutamiltransferasi, fosfatasi alcalina ematica, creatinina)
- Prurito
- Chiazze violacee come lividi, piccole macchie rosse
- Sudorazione eccessiva
- Dolore toracico
- Debolezza

Rari: (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)
- Infezioni micotiche della vagina
- Bassi livelli di cellule del sangue (pancitopenia)
- Diminuzione significativa del tipo di globuli bianchi (chiamati "neutrofili") utilizzati per combattere le infezioni - evidenziata dagli esami del sangue
- Allungamento del tempo necessario affinché un taglio smetta di sanguinare
- Lividi spontanei
- Risultato anomalo con un test chiamato Test di Coombs diretto o indiretto. Questo test ricerca la presenza di anticorpi che attaccano i globuli rossi.
- Crisi epilettiche

- Sensazioni come intorpidimento, formicolio e pizzicore
- Visione doppia
- Sensazione di capogiro
- Fischi o ronzii nelle orecchie
- Respirazione difficoltosa
- Rumori respiratori anormali (respiro sibilante)
- Starnuto
- Naso chiuso (congestione nasale)
- Alito cattivo
- Infiammazione del fegato
- Ingiallimento della pelle e degli occhi
- Dolore muscolare
- Tensione mammaria
- Sensazione di malessere generale

Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Superinfezione (una nuova infezione che si verifica dopo il trattamento per l'infezione attuale)

Con altri medicinali dello stesso tipo è stato osservato **dolore toracico improvviso**, che può essere un segno di una reazione allergica potenzialmente grave chiamata sindrome di Kounis. Se si manifesta, si rivolga immediatamente a un medico o a un infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Emblaveo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Contenuto di Emblaveo
- I principi attivi sono aztreonam e avibactam. Ogni flaconcino contiene 1,5 g di aztreonam e avibactam sodico equivalente a 0,5 g di avibactam (vedere paragrafo 2: Emblaveo contiene sodio).
- L'altro componente è arginina.

Descrizione dell'aspetto di Emblaveo e contenuto della confezione
Emblaveo è una polvere per concentrato per soluzione per infusione da bianca a leggermente gialla in un flaconcino di vetro con tappo di gomma e sigillo di alluminio con cappuccio rimovibile. È disponibile in confezioni contenenti 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

Produttore
Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto prima di prescrivere il medicinale.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9%), soluzione iniettabile di glucosio (5%) o soluzione di Ringer lattato, come indicato di seguito.

La polvere deve essere ricostituita con acqua sterile per preparazioni iniettabili e il concentrato risultante deve essere quindi immediatamente diluito prima dell'uso. La soluzione ricostituita è una soluzione limpida, da incolore a gialla ed è priva di particelle visibili.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) è un prodotto combinato; ogni flaconcino contiene 1,5 g di aztreonam e 0,5 g di avibactam in un rapporto fisso 3:1.

Per la preparazione e la somministrazione della soluzione devono essere utilizzate tecniche asettiche standard. Le dosi devono essere preparate in una sacca per infusione di dimensioni adeguate.

I medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di particelle prima della somministrazione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

L'intervallo di tempo totale tra l'inizio della ricostituzione e il completamento della preparazione dell'infusione endovenosa non deve superare 30 minuti.

Istruzioni per la preparazione delle dosi per adulti in una SACCA PER INFUSIONE:

NOTA: la seguente procedura descrive i passaggi per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 1,5-40 mg/mL di **aztreonam** e 0,50-13,3 mg/mL di **avibactam**. Tutti i calcoli devono essere completati prima di iniziare questi passaggi.

1. Preparare la **soluzione ricostituita** (**131,2 mg/mL** di aztreonam e **43,7 mg/mL** di avibactam):
   a) Inserire l'ago attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
   b) Estrarre l'ago e agitare delicatamente il flaconcino per ottenere una soluzione limpida, da incolore a gialla, priva di particelle visibili.
2. Preparare la **soluzione finale** per l'infusione (la concentrazione finale deve essere **1,5-40 mg/mL** di aztreonam e **0,50-13,3 mg/mL** di avibactam):
   Sacca per infusione diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita in una sacca per infusione contenente una delle seguenti soluzioni: soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9%), soluzione iniettabile di glucosio (5%) o soluzione di Ringer lattato.

Fare riferimento alla Tabella 1 di seguito.

Tabella 1: Preparazione di Emblaveo per dosi per adulti in una SACCA PER INFUSIONE

Dose totale (aztreonam/avibactam)	**Volume da prelevare dal(i) flaconcino(i) ricostituito(i)**	**Volume finale dopo la diluizione nella sacca per infusione[1,2]**
2 000 mg/667 mg	15,2 mL	Da 50 mL a 250 mL
1 500 mg/500 mg	11,4 mL	Da 50 mL a 250 mL
1 350 mg/450 mg	10,3 mL	Da 50 mL a 250 mL
750 mg/250 mg	5,7 mL	Da 50 mL a 250 mL
675 mg/225 mg	5,1 mL	Da 50 mL a 250 mL
Tutte le altre dosi	Volume (mL) calcolato in base alla dose richiesta: **Dose (mg di aztreonam) ÷ 131,2 mg/mL di aztreonam** **Oppure** **Dose (mg di avibactam) ÷ 43,7 mg/mL di avibactam**	Il volume (mL) varierà in base alla disponibilità delle dimensioni delle sacche per infusione e alla concentrazione finale desiderata (deve essere 1,5-40 mg/mL di aztreonam e 0,50-13,3 mg/mL di avibactam)

1 Diluire alla concentrazione finale di aztreonam di 1,5-40 mg/mL (concentrazione finale di avibactam di 0,50-13,3 mg/mL) per la stabilità in uso fino a 24 ore a 2 °C-8 °C, seguita da un massimo di 12 ore fino a 30 °C per sacche per infusione contenenti soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9%) o soluzione di Ringer lattato.

2 Diluire alla concentrazione finale di aztreonam di 1,5-40 mg/mL (concentrazione finale di avibactam di 0,50-13,3 mg/mL) per la stabilità in uso fino a 24 ore a 2 °C-8 °C, seguita da un massimo di 6 ore fino a 30 °C per sacche per infusione contenenti soluzione iniettabile di glucosio (5%).

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono superare quelli sopra indicati.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.