

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emblaveo 1,5 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1,5 g aztreonam en avibactamnatrium equivalent aan 0,5 g avibactam.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 131,2 mg aztreonam en 43,7 mg avibactam (zie rubriek 6.6).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Emblaveo bevat ongeveer 44,6 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Witte tot geelachtige gevriesdroogde koek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Emblaveo is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- Gecompliceerde intra-abdominale infectie (*complicated Intra-Abdominal Infection*, cIAI)
- In het ziekenhuis opgelopen pneumonie (*Hospital-Acquired Pneumonia*, HAP), waaronder ventilator-geassocieerde pneumonie (*Ventilator Associated Pneumonia*, VAP)
- Gecompliceerde urineweginfectie (*complicated Urinary Tract Infection*, cUTI), waaronder pyelonefritis

Emblaveo is ook geïndiceerd voor de behandeling van infecties als gevolg van aerobe, Gramnegatieve organismen bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het adequate gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om Emblaveo alleen te gebruiken na overleg met een arts die adequate ervaring heeft in de behandeling van infectieuze aandoeningen voor de behandeling van infecties als gevolg van aerobe, Gramnegatieve organismen bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties.

Dosering

Dosis bij volwassenen met een geschatte creatinineklaring (CrCl) >50 ml/min

Tabel 1 geeft de aanbevolen intraveneuze dosis weer voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) >50 ml/min. Een enkelvoudige oplaaddosis wordt gevolgd door onderhoudsdoses beginnend bij het volgende toedieningsinterval.

Tabel 1. Aanbevolen intraveneuze dosis per infectietype bij volwassen patiënten met CrCl_a >50 ml/min

Infectietype	Dosis aztreonam-avibactam		Infusie-tijd	Toedienings-interval	Behandelduur
	Aanvang	Onderhoud			
cIAI ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 uur	Elke 6 uur	5-10 dagen
HAP, waaronder VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 uur	Elke 6 uur	7-14 dagen
cUTI, waaronder pyelonefritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 uur	Elke 6 uur	5-10 dagen
Infecties als gevolg van aerobe, Gramnegatieve organismen bij patiënten met beperkte behandelopties	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 uur	Elke 6 uur	Duur in overeenstemming met de plaats van de infectie en maximaal 14 dagen

a Berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule.

b Dient te worden gebruikt in combinatie met metronidazol wanneer bekend is of wordt vermoed dat anaerobe pathogenen bijdragen aan het infectieproces.

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig voor oudere patiënten gebaseerd op leeftijd (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet nodig voor patiënten met een licht verminderde nierfunctie (geschatte CrCl >50 tot ≤80 ml/min).

Tabel 2 geeft de aanbevolen dosisaanpassingen weer voor patiënten met een geschatte creatinineklaring ≤50 ml/min. Een enkelvoudige oplaaddosis wordt gevolgd door onderhoudsdoses beginnend bij het volgende toedieningsinterval.

Tabel 2. Aanbevolen doses voor patiënten met een geschatte CrCl ≤50 ml/min

Geschatte CrCl (ml/min) ^a	Dosis aztreonam-avibactam ^b		Infusietijd	Toedieningsinterval
	Oplaad	Onderhoud		
>30 tot ≤50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 uur	Elke 6 uur
>15 tot ≤30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 uur	Elke 8 uur
≤15 ml/min, bij intermitterende hemodialyse ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 uur	Elke 12 uur

a Berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule.

b De dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op farmacokinetische modellen en simulatie.

c Zowel aztreonam als avibactam worden via hemodialyse verwijderd; toediening van Emblaveo dient op dagen van hemodialyse plaats te vinden na voltooiing van de hemodialyse.

d Aztreonam-avibactam dient niet te worden gebruikt bij patiënten met CrCl ≤15 ml/min tenzij hemodialyse of een andere vorm van nierfunctievervangende behandeling wordt aangevangen.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt nauwgezette bewaking van de geschatte creatinineklaring aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Er zijn onvoldoende gegevens om aanbevelingen voor toedieningsaanpassing te doen voor patiënten die een andere nierfunctievervangende behandeling dan hemodialyse ondergaan (bijv. continue veno-veneuze hemofiltratie of peritoneale dialyse). Patiënten die continue nierfunctievervangende behandeling (*continuous renal replacement therapy*, CRRT) krijgen, hebben mogelijk een hogere

dosis nodig dan patiënten die hemodialyse ondergaan. Bij patiënten die continue nierfunctievervangende behandeling krijgen, dient de dosis te worden aangepast aan de hand van de CCRT-klaring (CLCRRT in ml/min).

Verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosering is niet nodig voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Emblaveo bij kinderen <18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Emblaveo wordt via intraveneuze infusie gedurende 3 uur toegediend.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere typen bètalactam antibacteriële middelen (bijv. penicillines, cefalosporines of carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Voordat de behandeling wordt gestart, dient te worden vastgesteld of de patiënt een voorgeschiedenis heeft van overgevoeligheidsreacties op aztreonam of andere bètalactam-geneesmiddelen. Emblaveo is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties op elk type bètalactam-middel (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is bovendien geboden wanneer aztreonam/avibactam wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van elk ander type overgevoeligheidsreactie op andere bètalactam-geneesmiddelen. In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met Emblaveo onmiddellijk worden stopgezet en moeten geschikte noodmaatregelen worden getroffen.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt nauwgezette bewaking aanbevolen tijdens de behandeling met Emblaveo. Aangezien aztreonam en avibactam voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, dient de dosis te worden verminderd naargelang de mate van verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2). Er waren enkele meldingen van neurologische restverschijnselen met aztreonam (bijv. encefalopathie, verwardheid, epilepsie, verminderd bewustzijn, bewegingsstoornissen) bij patiënten met een verminderde nierfunctie en in verband met een overdosis bètalactam (zie rubriek 4.9).

Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische middelen (bijv. aminoglycosides) kan een nadelige invloed hebben op de nierfunctie. CrCl dient te worden bewaakt bij patiënten met een veranderende nierfunctie en de dosis Emblaveo dient in overeenstemming hiermee te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Verhoogde leverenzymen zijn waargenomen met Emblaveo (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt nauwgezette bewaking aanbevolen tijdens de behandeling met Emblaveo.

Beperkingen van de klinische gegevens

Het gebruik van aztreonam-avibactam voor het behandelen van patiënten met cIAI, HAP, waaronder VAP, en cUTI, waaronder pyelonefritis, is gebaseerd op ervaring met aztreonam alleen, farmacokinetische/farmacodynamische analyses van aztreonam-avibactam en op beperkte gegevens uit het gerandomiseerde klinische onderzoek met 422 volwassenen met cIAI of HAP/VAP.

Het gebruik van aztreonam-avibactam voor het behandelen van infecties als gevolg van aerobe, Gramnegatieve organismen bij patiënten met beperkte behandelopties is gebaseerd op farmacokinetische/farmacodynamische analyse voor aztreonam-avibactam en op beperkte gegevens uit het gerandomiseerde klinische onderzoek met 422 volwassenen met cIAI of HAP/VAP (van wie 17 patiënten met carbapenem-resistente [meropenem-resistente] organismen werden behandeld met Emblaveo) en het gerandomiseerde klinische onderzoek met 15 volwassenen (van wie 12 patiënten werden behandeld met Emblaveo) met ernstige infecties als gevolg van metallo- β -lactamase (MBL)-producerende Gramnegatieve bacteriën (zie rubriek 5.1).

Werkingspectrum van aztreonam-avibactam

Aztreonam heeft weinig tot geen activiteit tegen de meeste *Acinetobacter* spp., Grampositieve organismen en anaeroben (zie rubriek 4.2 en 5.1). Aanvullende antibacteriële middelen dienen te worden gebruikt wanneer bekend is of wordt vermoed dat deze pathogenen bijdragen aan het infectieproces.

Het remmende spectrum van avibactam omvat veel van de enzymen die aztreonam inactiveren, waaronder Ambler klasse A β -lactamasen en klasse C β -lactamasen. Avibactam is geen remmer van klasse B-enzymen (metallo- β -lactamasen) en is niet in staat om veel van de klasse D-enzymen te remmen. Aztreonam is over het algemeen stabiel voor hydrolyse door klasse B-enzymen (zie rubriek 5.1).

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree

Clostridioides (C.) difficile-geassocieerde diarree (*Clostridioides (C.) difficile*-associated diarrhoea, CDAD) en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met aztreonam en kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Met deze diagnose dient rekening te worden gehouden bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van Emblaveo (zie rubriek 4.8). Stopzetten van de behandeling met Emblaveo en toediening van een specifieke behandeling voor *C. difficile* dient te worden overwogen. Er dienen geen geneesmiddelen te worden gegeven die de peristaltiek remmen.

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van Emblaveo kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen, waardoor de behandeling wellicht moet worden onderbroken of andere geschikte maatregelen moeten worden getroffen.

Verlenging van de protrombinetijd/verhoogde activiteit van orale anticoagulantia

Verlenging van de protrombinetijd is gemeld bij patiënten die aztreonam kregen (zie rubriek 4.8). Wanneer gelijktijdig orale anticoagulantia worden voorgeschreven, dient geschikte bewaking te worden uitgevoerd en kan aanpassing van de dosis nodig zijn om het gewenste antistollingsniveau te handhaven.

Verstoring van serologisch onderzoek

Een positieve directe of indirecte Coombs-test (directe of indirecte antiglobulinetest) kan ontstaan tijdens de behandeling met aztreonam (zie rubriek 4.8).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 44,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Emblaveo kan worden verdund met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zal worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro zijn aztreonam en avibactam substraten van organisch-aniontransporteiwitten OAT1 en OAT3, hetgeen kan bijdragen aan de actieve opname vanuit het bloedcompartiment en daardoor uitscheiding via de nieren kan beïnvloeden. Probenecide (een krachtige OAT-remmer) remt de opname van avibactam met 56% tot 70% *in vitro* en heeft derhalve het potentieel om de eliminatie van avibactam te wijzigen bij gelijktijdige toediening. Aangezien er geen klinisch interactie-onderzoek naar aztreonam-avibactam en probenecide is uitgevoerd, wordt gelijktijdige toediening met probenecide niet aanbevolen.

Aztreonam wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Avibactam vertoonde *in vitro* geen significante remming van cytochroom P450-enzymen en geen cytochroom P450-inductie in het klinisch relevante blootstellingsbereik. Avibactam remt *in vitro* de belangrijkste renale of hepatische transporteiwitten niet in het klinisch relevante blootstellingsbereik; derhalve wordt de potentiële geneesmiddeleninteractie via deze mechanismen beschouwd als laag.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van aztreonam of avibactam bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek met aztreonam duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit dieronderzoek met avibactam is reproductietoxiciteit gebleken zonder bewijs van teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Aztreonam/avibactam dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt wanneer daar een duidelijke indicatie voor is en alleen indien het voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor het kind.

Borstvoeding

Aztreonam wordt uitgescheiden in de moedermelk in concentraties die minder dan 1% zijn van die in gelijktijdig verkregen matернаal serum. Het is niet bekend of avibactam in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met aztreonam/avibactam moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van aztreonam/avibactam op de vruchtbaarheid bij de mens

beschikbaar. De resultaten van dieronderzoek met aztreonam of avibactam duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er kunnen bijwerkingen optreden (bijv. duizeligheid) die een geringe invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen van met aztreonam-avibactam (ATM-AVI) behandelde patiënten waren anemie (6,9%), diarree (6,2%), alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd (6,2%) en aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd (5,2%).

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met aztreonam alleen en/of geïdentificeerd tijdens de klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken met Embleveo (N=305).

De bijwerkingen die in de onderstaande tabel staan vermeld, worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie, waarbij de frequenties zijn gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3. Frequentie van bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaan-klasse	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Vulvovaginale candidiasis Vaginale infectie	Superinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Trombocytose Trombocytopenie	Verhoogd aantal eosinofielen Leukocytose	Pancytopenie Neutropenie Protrombinetijd verlengd Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd Coombs-test positief Directe Coombs-test positief	

Tabel 3. Frequentie van bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaan-klasse	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
			Indirecte Coombs- test positief	
Immuunsysteem- aandoeningen		Anafylactische reactie Geneesmiddelen overgevoelig- heid		
Psychische stoornissen	Verwarde toestand	Insomnia		
Zenuwstelselaan- doeningen	Duizeligheid	Encefalopathie Hoofdpijn Hypo-esthesie oraal Dysgeusie	Insult Paresthesie	
Oogaandoeningen			Diplopie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo Tinnitus	
Hartaandoeningen		Extrasystoles		
Bloedvataandoe- ningen		Hemorragie Hypotensie Blozen		
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinumaan- doeningen		Bronchospasme	Dypneu Piepende ademhaling Niezen Neusverstopping	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Diarree Nausea Braken Abdominale pijn	<i>Clostridium difficile</i> -colitis Gastro- intestinale bloeding Zweertjes in de mond	Pseudomembra- neuze colitis Slechtriekende adem	

Tabel 3. Frequentie van bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaan-klasse	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Lever- en galaandoeningen	Aspartaataminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Transaminasen verhoogd	Gamma-glutamyltransferase verhoogd Bloedalkalische fosfatase verhoogd	Hepatitis Geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Angio-oedeem Toxische epidermale necrolyse Exfoliatieve dermatitis Erythema multiforme Purpura Urticaria Petechiën Pruritus Hyperhidrose		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Myalgie	
Nier- en urinewegaandoeningen		Bloed creatinine verhoogd		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Borstgevoeligheid	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen\	Flebitis Tromboflebitis Extravasatie op infuusplaats Injectieplaatspijn Pyrexie	Borstongemak Asthenie	Malaise	

Kounis-syndroom

Acuut coronair syndroom dat samenhangt met een allergische reactie (Kounis-syndroom) is gemeld met andere bèta-lactam-antibiotica.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan encefalopathie, verwardheid, epilepsie, verminderd bewustzijn en bewegingsstoornissen veroorzaken, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Indien nodig kunnen aztreonam en avibactam gedeeltelijk worden verwijderd door hemodialyse.

Tijdens een hemodialyseperiode van 4 uur wordt 38% van de dosis aztreonam en 55% van de dosis avibactam verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, overige bètalactam-antibiotica, monobactam-antibiotica, ATC-code: J01DF51

Werkingsmechanisme

Aztreonam remt de synthese van bacteriële peptidoglycaancelwanden volgend op binding aan penicilline-bindende eiwitten (PBP's), hetgeen leidt tot bacteriële cellyse en -dood. Aztreonam is over het algemeen stabiel voor hydrolyse door klasse B-enzymen (metallo- β -lactamasen).

Avibactam is een niet- β -lactam, β -lactamase-remmer die werkt door vorming van een covalent adduct met het enzym dat stabiel is voor hydrolyse. Avibactam remt zowel Ambler klasse A als Ambler klasse C β -lactamasen en bepaalde klasse D-enzymen, waaronder *extended-spectrum* β -lactamasen (ESBL's), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) en OXA-48-carbapenemasen en AmpC-enzymen. Avibactam is geen remmer van klasse B-enzymen en is niet in staat om veel klasse D-enzymen te remmen.

Resistentie

Bacteriële resistentiemechanismen die mogelijk van invloed kunnen zijn op aztreonam-avibactam omvatten β -lactamase-enzymen die refractair zijn ten opzichte van remming door avibactam en in staat tot hydrolyse van aztreonam, mutante of verworven PBP's, verminderde permeabiliteit van het buitenmembraan voor een of beide verbindingen en actieve efflux van een of beide verbindingen.

Antibacteriële activiteit in combinatie met andere antibacteriële middelen

Er werd geen synergie of antagonisme aangetoond bij onderzoeken naar geneesmiddelcombinaties *in vitro* met aztreonam-avibactam en amikacine, ciprofloxacine, colistine, daptomycine, gentamicine, levofloxacine, linezolid, metronidazol, tigecycline, tobramycine en vancomycine.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor aztreonam/avibactam interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Het is aangetoond dat de antimicrobiële activiteit van aztreonam ten opzichte van specifieke pathogenen het beste correleert met het percentage tijd dat de concentratie vrije geneesmiddelen boven de minimale remmende concentratie aztreonam-avibactam over het dosisinterval (%fT >MIC van aztreonam-avibactam) blijft. Voor avibactam is de farmacokinetische/farmacodynamische index het percentage tijd dat de concentratie vrije geneesmiddelen boven een drempelconcentratie over het dosisinterval (%fT >C_T) blijft.

Antibacteriële activiteit tegen specifieke pathogenen

Uit in-vitro-onderzoeken blijken de volgende pathogenen gevoelig te zijn voor aztreonam-avibactam bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanismen:

Aerobe, Gramnegatieve organismen

- *Citrobacter freundii*-complex
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*-complex
- *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*

Uit in-vitro-onderzoeken blijken de volgende soorten niet gevoelig te zijn voor aztreonam-avibactam:

- *Acinetobacter* spp.
- Aerobe, Grampositieve organismen
- Anaerobe organismen

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Emblaveo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van infecties veroorzaakt door aerobe, Gramnegatieve bacteriën bij patiënten met beperkte behandelopties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene inleiding

De geometrisch gemiddelde (CV%) *steady-state* maximale plasmaconcentratie ($C_{\max,ss}$) en oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve gedurende 24 uur ($AUC_{24,ss}$) van aztreonam en avibactam bij fase 3-patiënten met een normale nierfunctie (n=127) na meerdere infusies van 3 uur met 1,5 g aztreonam/0,5 g avibactam die elke 6 uur werden toegediend, waren respectievelijk 54,2 mg/l (40,8) en 11,0 mg/l (44,9) en 833 mg*h/l (45,8) en 161 mg*h/l (47,5). De farmacokinetische parameters van aztreonam en avibactam na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses aztreonam-avibactam in combinatie waren vergelijkbaar met de parameters die werden bepaald wanneer aztreonam of avibactam alleen werd toegediend.

Distributie

De binding van avibactam en aztreonam aan menselijke eiwitten is concentratie-onafhankelijk en laag, respectievelijk ongeveer 8% en 38%. De *steady-state* distributievolumes van aztreonam en avibactam waren vergelijkbaar, respectievelijk ongeveer 20 l en 24 l, bij patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties na meervoudige doses van 1,5 g/0,5 g aztreonam-avibactam die elke 6 uur gedurende 3 uur via een infuus werden toegediend.

Aztreonam passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Het doordringen van aztreonam in de pulmonale epitheelvloeistof (*epithelial lining fluid*, ELF) is niet klinisch onderzocht; een gemiddelde verhouding van de concentratie in bronchiale secreties tot de concentratie in serum van 21% tot 60% is gemeld bij geïntubeerde patiënten 2 tot 8 uur na een enkelvoudige intraveneuze dosis aztreonam van 2 g.

Avibactam dringt bij mensen door in de bronchiale ELF met een concentratie van rond 30% van die in plasma en een vergelijkbaar concentratietijdprofiel voor de ELF en het plasma. Avibactam dringt door in het subcutane weefsel op de plaats van huidinfecties, waarbij weefselconcentraties ongeveer gelijk zijn aan de concentraties vrij geneesmiddel in plasma.

Het doordringen van aztreonam in de intacte bloed-hersenbarrière is beperkt, wat leidt tot lage waarden aztreonam in de cerebrospinale vloeistof (CSV) bij afwezigheid van ontsteking; CSV-concentraties zijn echter verhoogd wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn.

Biotransformatie

Aztreonam wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet is inactief en wordt gevormd door het openen van de bètalactamring als gevolg van hydrolyse. Uit recovery-gegevens blijkt dat ongeveer 10% van de dosis wordt uitgescheiden als deze metaboliet. Er werd geen metabolisme van avibactam waargenomen in preparaten van menselijke lever (microsomen en hepatocyten). Onveranderd avibactam was de belangrijkste geneesmiddelgerelateerde component in menselijk plasma en menselijke urine na toediening van [^{14}C]-avibactam.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van zowel aztreonam als avibactam bedraagt ongeveer 2 tot 3 uur na intraveneuze toediening.

Aztreonam wordt in de urine uitgescheiden door middel van actieve tubulaire secretie en glomerulaire filtratie. Ongeveer 75% tot 80% van een intraveneuze of intramusculaire dosis werd teruggevonden in de urine. De componenten radioactiviteit in de urine waren onveranderd aztreonam (ongeveer 65% teruggevonden binnen 8 uur), het inactieve β -lactamring hydrolyseproduct van aztreonam (ongeveer 7%) en onbekende metabolieten (ongeveer 3%). Ongeveer 12% van de aztreonam wordt uitgescheiden in de ontlasting.

Avibactam wordt onveranderd in de urine uitgescheiden met een nierklaring van ongeveer 158 ml/min, wat suggestief is voor actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie. Het percentage onveranderd geneesmiddel dat in de urine werd uitgescheiden, was onafhankelijk van de toegediende dosis en was verantwoordelijk voor 83,8% tot 100% van de dosis avibactam in *steady-state*. Minder dan 0,25% van de avibactam wordt uitgescheiden in de ontlasting.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van zowel aztreonam als avibactam is ongeveer lineair over het onderzochte dosisbereik (1.500 mg tot 2.000 mg aztreonam; 375 mg tot 600 mg avibactam). Er werd geen duidelijke accumulatie van aztreonam of avibactam waargenomen na meerdere intraveneuze infusies van 1.500 mg/500 mg aztreonam-avibactam die elke 6 uur werden toegediend gedurende maximaal 11 dagen bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie.

Specifieke populaties

Verminderde nierfunctie

De eliminatie van aztreonam en avibactam is verlaagd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De gemiddelde verhogingen van de AUC van avibactam zijn 2,6-voudig, 3,8-voudig, 7-voudig en 19,5-voudig bij personen met respectievelijk een licht (hier gedefinieerd als CrCl 50 tot 79 ml/min), matig (hier gedefinieerd als CrCl 30 tot 49 ml/min), ernstig verminderde nierfunctie (CrCl <30 ml/min, waarvoor geen dialyse nodig is) en met een nierziekte in het eindstadium, vergeleken met personen met een normale nierfunctie (hier gedefinieerd als CrCl >80 ml/min). Dosisaanpassing is nodig bij patiënten met een geschatte CrCl ≤50 ml/min, zie rubriek 4.2.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van avibactam bij patiënten met een verminderde leverfunctie, ongeacht in welke mate, is niet onderzocht. Aangezien aztreonam en avibactam geen significant levermetabolisme lijken te ondergaan, wordt niet verwacht dat de systemische klaring van beide werkzame stoffen significant verandert door een verminderde leverfunctie.

Oudere patiënten (≥65 jaar)

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zowel aztreonam als avibactam is verhoogd en de plasmaklaring is verlaagd bij ouderen, wat consistent is met de leeftijdsgerelateerde afname van de nierklaring van aztreonam en avibactam.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van aztreonam-avibactam is niet onderzocht bij kinderen.

Geslacht, etnische herkomst en lichaamsgewicht

De farmacokinetiek van aztreonam-avibactam wordt niet significant beïnvloed door geslacht of etnische herkomst. In een populatiefarmacokinetische analyse van aztreonam-avibactam werden geen klinisch relevante verschillen in blootstelling waargenomen bij volwassen patiënten met een body mass index (BMI) ≥30 kg/m² in vergelijking met volwassen patiënten met BMI <30 kg/m².

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aztreonam

Niet-klinische gegevens van aztreonam duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of reproductietoxiciteit. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de carcinogeniciteit van aztreonam via de intraveneuze route.

Avibactam

Niet-klinische gegevens van avibactam duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de carcinogeniciteit van avibactam.

Combinatietoxiciteit van aztreonam en avibactam

Een 28 dagen durend combinatietoxicologisch onderzoek bij ratten gaf aan dat avibactam het veiligheidsprofiel van aztreonam niet veranderde wanneer het in combinatie werd gegeven.

Reproductietoxiciteit

De resultaten van dieronderzoek met aztreonam duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling.

Bij drachtige konijnen die avibactam 300 en 1.000 mg/kg/dag kregen toegediend, was er sprake van een dosisgerelateerd lager gemiddeld foetaal gewicht en vertraagde ossificatie, mogelijk gerelateerd aan maternale toxiciteit. Het plasmablootstellingsniveau op het maternale en foetale NOAEL (100 mg/kg/dag) duidt op matige tot lage veiligheidsmarges.

Bij ratten werden geen nadelige effecten waargenomen op de embryofocale ontwikkeling of de vruchtbaarheid. Na toediening van avibactam aan ratten gedurende de dracht en lactatieperiode was er geen effect op de overleving, de groei of de ontwikkeling van de jongen. Er was echter bij minder dan 10% van de rattenjongen wel sprake van een verhoogde incidentie van dilatatie van het nierbekken en de ureter als de maternale blootstelling hoger was dan of gelijk was aan ongeveer 2,8 maal de therapeutische blootstelling bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Arginine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder

2 jaar.

Na reconstitutie

De gereconstitueerde injectieflacon dient binnen 30 minuten te worden gebruikt voor de bereiding van de infuuszak of stockoplossing die de juiste dosis ATM-AVI voor intraveneuze infusie levert.

Na verdunning

Infuuszakken

Als de intraveneuze oplossing wordt bereid met natriumchloride (0,9%)-oplossing voor injectie of

Ringer-lactaatoplossing is de chemische en fysische stabiliteit bij het gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C-8°C, gevolgd door maximaal 12 uur bij een temperatuur niet hoger dan 30°C.

Als de intraveneuze oplossing wordt bereid met glucose (5%)-oplossing voor injectie is de chemische en fysische stabiliteit bij het gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C-8°C, gevolgd door maximaal 6 uur bij een temperatuur niet hoger dan 30°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden voor het bereide middel voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag het niet het bovenvermelde overschrijden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 ml glazen injectieflacon (Type I) afgesloten met een rubberen (chlorbutyl) stop en aluminium verzegeling met flip-off dop.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injecties en het resulterende concentraat moet vervolgens onmiddellijk worden verdund voorafgaand aan het gebruik. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze tot gele oplossing en vrij van zichtbare deeltjes.

Standaard aseptische technieken dienen te worden gebruikt voor de bereiding en toediening van de oplossing. De doses moeten worden bereid in een infuuszak van een geschikt volume.

Parenterale geneesmiddelen dienen visueel op deeltjes te worden geïnspecteerd voordat deze worden toegediend.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De totale tijdsduur vanaf het begin van de reconstitutie tot en met het afronden van de bereiding van het intraveneuze infuus dient niet meer dan 30 minuten te bedragen.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) is een combinatiegeneesmiddel; elke injectieflacon bevat 1,5 g aztreonam en 0,5 g avibactam in een vaste verhouding van 3:1.

Instructies voor het bereiden van doses voor volwassenen in een INFUUSZAK:

OPMERKING: De volgende procedure beschrijft de stappen voor het bereiden van een infuusoplossing met een definitieve concentratie van 1,5-40 mg/ml **aztreonam** en 0,50-13,3 mg/ml **avibactam**. Alle berekeningen dienen voltooid te worden voordat er met deze stappen wordt gestart.

1. Bereid de **gereconstitueerde oplossing (131,2 mg/ml aztreonam en 43,7 mg/ml avibactam)**:
 - a) Steek de naald door de dop van de injectieflacon en injecteer 10 ml steriel water voor injecties.

- b) Trek de naald terug en schud de injectieflacon voorzichtig totdat de oplossing helder, kleurloos tot geel is zonder zichtbare deeltjes.
2. Bereid de **definitieve oplossing** voor infusie (definitieve concentratie moet **1,5-40 mg/ml** aztreonam en **0,50-13,3 mg/ml** avibactam bedragen):
 Infuuszak: Verdun de gereconstitueerde oplossing verder door een geschikt berekend volume van de gereconstitueerde oplossing over te brengen naar een infuuszak met daarin een van de volgende oplossingen: natriumchloride (0,9%)-oplossing voor injectie, glucose (5%)-oplossing voor injectie of Ringer-lactaatoplossing.

Raadpleeg tabel 4 hieronder.

Tabel 4. Bereiding van Emblaveo voor volwassen doses in een INFUUSZAK

Totale dosis (aztreonam/avibactam)	Volume dat moet worden opgetrokken uit de gereconstitueerde injectieflacon(s)	Definitief volume na verdunning in infuuszak^{a,b}
2.000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml tot 250 ml
1.500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml tot 250 ml
1.350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml tot 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml tot 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml tot 250 ml
Alle overige doses	Volume (ml) berekend op basis van vereiste dosis: Dosis (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam of Dosis (mg avibactam) ÷ 43,7 mg/ml avibactam	Volume (ml) zal variëren gebaseerd op de beschikbare grootte van de infuuszak en de gewenste definitieve concentratie (moet 1,5-40 mg/ml aztreonam en 0,50-13,3 mg/ml avibactam zijn)

- a Verdun tot de definitieve aztreonamconcentratie van 1,5-40 mg/ml (definitieve avibactamconcentratie van 0,50-13,3 mg/ml) voor stabiliteit bij het gebruik tot 24 uur bij 2°C-8°C, gevolgd door maximaal 12 uur bij een temperatuur niet hoger dan 30°C voor infuuszakken met natriumchloride (0,9%)-oplossing voor injectie of Ringer-lactaatoplossing.
- b Verdun tot de definitieve aztreonamconcentratie van 1,5-40 mg/ml (definitieve avibactamconcentratie van 0,50-13,3 mg/ml) voor stabiliteit bij het gebruik tot 24 uur bij 2°C-8°C, gevolgd door maximaal 6 uur bij een temperatuur niet hoger dan 30°C voor infuuszakken met glucose (5%)-oplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
 Boulevard de la Plaine 17
 1050 Brussel
 België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1808/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emblaveo 1,5 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
aztreonam/avibactam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 1,5 g aztreonam en avibactamnatrium overeenkomend met 0,5 g avibactam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit middel bevat arginine en natrium.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Injectieflacon voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde en verdunde middel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1808/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Emblaveo 1,5 g/0,5 g poeder voor concentraat
aztreonam/avibactam
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Emblaveo 1,5 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie aztreonam/avibactam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Emblaveo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Emblaveo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Emblaveo?

Emblaveo is een medicijn tegen ontstekingen door een bacterie (antibioticum) dat twee werkzame stoffen bevat: aztreonam en avibactam.

- Aztreonam hoort bij de groep antibiotica die ‘monobactams’ worden genoemd. Deze stof kan sommige soorten bacteriën (Gramnegatieve bacteriën) doden.
- Avibactam is een ‘bèta-lactamase-remmer’. Het helpt aztreonam om sommige bacteriën te doden die aztreonam niet alleen kan doden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Emblaveo wordt bij volwassenen gebruikt voor het behandelen van:

- ingewikkelde ontstekingen van de buik (maag en darmen) door bacteriën, waarbij de ontsteking in de buikholte is verspreid
- een bacteriële infectie van de longen gekregen in het ziekenhuis, zoals ‘beademingspneumonie’. Dit is een longontsteking die patiënten krijgen door een apparaat dat helpt om te ademen
- gecompliceerde urineweginfecties, zoals een ontsteking van het nierbekken (pyelonefritis). Deze zijn moeilijk te behandelen omdat ze zich over andere delen van het lichaam hebben verspreid of de patiënt heeft een andere ziekte
- infecties door Gramnegatieve bacteriën die misschien niet met andere antibiotica kunnen worden gedood.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor aztreonam, avibactam of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ooit een erge allergische reactie gehad (zwellen van het gezicht, handen, voeten, lippen, tong of keel; of moeite met slikken of ademen; of een ernstige huidreactie) door andere antibiotica die horen bij de penicilline, cefalosporine of carbapenem groepen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u ooit een allergische reactie heeft gehad op andere antibiotica (ook als het alleen huiduitslag was). Klachten van allergische reacties zijn jeuk, uitslag op de huid of moeite met ademen.
- u nierproblemen heeft of geneesmiddelen gebruikt waardoor uw nieren minder goed werken, zoals andere antibiotica die aminoglycosides worden genoemd (streptomycine, neomycine, gentamicine). Als uw nieren minder goed werken, geeft uw arts u mogelijk een lagere dosis van Emblaveo. Uw arts wil tijdens de behandeling misschien regelmatig bloedonderzoek doen om te controleren hoe uw nieren werken. U kunt ook een hoger risico hebben op het krijgen van ernstige bijwerkingen die slecht zijn voor uw zenuwstelsel, zoals encefalopathie (een probleem van de hersenen dat mogelijk komt door ziekte, verwonding, geneesmiddelen of chemische stoffen) door te veel Emblaveo in het bloed, behalve als de dosis is verlaagd. Klachten van encefalopathie zijn onder andere in de war zijn, epileptische aanvallen (insulten) en minder goed kunnen denken (zie rubriek 3: Heeft u te veel van dit middel gebruikt?).
- u leverproblemen heeft. Uw arts wil tijdens de behandeling misschien regelmatig bloedonderzoek doen om uw lever te controleren, omdat er meer leverenzymen in het bloed zijn gezien bij het gebruik van Emblaveo.
- u gebruikt bloedverdunners (anticoagulantia). Emblaveo kan van invloed zijn op de bloedstolling. Uw arts onderzoekt uw bloedwaarden om te controleren of uw dosering van de bloedverdunners moet worden aangepast tijdens de behandeling met Emblaveo.

Neem contact op met uw arts als u na het starten van de behandeling met Emblaveo last heeft van:

- ernstige, langdurige of bloederige diarree. Dit kan een teken zijn van dikke darm ontsteking. Het kan nodig zijn de behandeling met Emblaveo te onderbreken en om een specifieke behandeling van de diarree te starten (zie rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen).
- andere infecties. Er is een kleine kans dat u tijdens of na de behandeling met Emblaveo een andere infectie krijgt die veroorzaakt wordt door andere bacteriën.

Laboratoriumtests

Vertel uw arts dat u Emblaveo gebruikt als u tests moet krijgen. Het resultaat kan verkeerd zijn bij een test die ‘directe of indirecte Coombs-test’ wordt genoemd. Deze test zoekt naar antilichamen die tegen uw rode bloedcellen vechten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Emblaveo mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel veilig is voor deze leeftijd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Emblaveo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Overleg met uw arts voordat u Emblaveo gaat gebruiken als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- een geneesmiddel voor jicht dat probenecide wordt genoemd

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel kan slecht zijn voor de baby in uw buik. Gebruik het alleen als u zwanger bent als de arts het echt nodig vindt. En alleen als het voordeel voor u groter is dan het risico voor uw kind.

Dit geneesmiddel kan in de moedermelk komen. Geeft u borstvoeding? Dan moet worden besloten of u moet stoppen met borstvoeding of dat u dit geneesmiddel niet mag gaan gebruiken. Hierbij moet nagedacht worden over het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van behandeling voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Emblaveo kan bijwerkingen veroorzaken, zoals duizelig zijn. Dit kan van invloed zijn op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken. Bestuur geen voertuig, gebruik geen gereedschap en gebruik geen machines als u bijwerkingen krijgt, zoals duizelig zijn (zie rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen).

Emblaveo bevat natrium

Dit middel bevat ongeveer 44,6 milligram natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 2,2% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Emblaveo wordt door een arts of verpleegkundige aan u gegeven.

Hoeveel moet u gebruiken?

Emblaveo wordt als infuus direct gegeven in een ader ('intraveneuze infusie'). De normale dosis is elke 6 uur 1 injectieflacon (met 1,5 gram aztreonam en 0,5 gram avibactam). De eerste dosis is hoger (2 gram aztreonam en 0,67 gram avibactam). De infusie duurt 3 uur. De behandeling duurt meestal 5 tot 14 dagen. Hoe lang precies hangt af van het soort infectie dat u heeft en hoe u reageert op de behandeling.

Personen met nierproblemen

Heeft u nierproblemen? Dan kan uw arts u een lagere dosis geven en de tijd tussen de doses verlengen. Emblaveo gaat namelijk via de nieren uit het lichaam. U kunt meer Emblaveo in uw bloed krijgen als uw nieren minder goed werken.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Emblaveo wordt door een arts of verpleegkundige aan u gegeven. De kans is daarom klein dat u te veel van dit middel krijgt. Krijgt u bijwerkingen of denkt u dat u toch te veel Emblaveo heeft gekregen? Vertel het uw arts of verpleegkundige dan meteen. U moet het uw arts vertellen als u last krijgt van verwarring, veranderingen in het mentaal functioneren, problemen met bewegen of epileptische aanvallen (insulten).

Is er vergeten dit middel te geven?

Denkt u dat u een dosis heeft gemist? Vertel dat dan meteen aan uw arts of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt. U heeft misschien snel medische behandeling nodig:

- Zwelling van het gezicht, de lippen, ogen, tong en/of keel, galbulten (netelroos) en moeite met slikken of ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie of zwelling (angio-oedeem). Dit kan dodelijk zijn.
- Ernstige, aanhoudende of bloederige diarree (wat samen kan gaan met buikpijn of koorts). U kunt dit tijdens of na de behandeling met antibiotica krijgen. Het kan een teken zijn van ernstige darmontsteking. Krijgt u deze bijwerking? Dan mag u geen geneesmiddelen gebruiken die de stoelgang tegenhouden of vertragen.

- Ernstige huiduitslag die plotseling ontstaat, blaren op de huid of huidafschilfering, mogelijk samen met hoge koorts of gewrichtspijn (dit kunnen tekenen zijn van medische problemen die erger zijn, zoals toxische epidermale necrolyse, exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme).

Deze ernstige bijwerkingen treden zelden op (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten).

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak: (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- Minder rode bloedcellen – te zien in resultaten van bloedtests
- Meer of minder van sommige soorten bloedcellen ('bloedplaatjes') – te zien in resultaten van bloedtests
- Verwarring
- Duizelig zijn
- Diarree
- Misselijk zijn of overgeven
- Maagpijn
- Meer van sommige leverenzymen - te zien in resultaten van bloedtests
- Huiduitslag
- Ontsteking van een ader
- Ontsteking van een ader door een bloedpropje.
- Pijn of zwelling op de injectieplaats
- Koorts

Soms: (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- Meer van sommige typen witte bloedcellen ('eosinofielen' en 'leukocyten') - te zien in resultaten van bloedtests
- Moeite met in slaap komen en blijven
- Ziekte van de hersenen (encefalopathie)
- Hoofdpijn
- Minder gevoel bij aanraking, pijn en temperatuur in de mond
- Eten en drinken smaken anders
- Extra hartslagen
- Bloeding
- Lage bloeddruk
- Rood worden van het gezicht
- De luchtwegspieren trekken te veel samen, wat moeite met ademen veroorzaakt
- Maagbloeding
- Zweetjes in de mond
- Meer van sommige stoffen in uw bloed (gamma-glutamyltransferase, bloedalkalische fosfatase, creatinine)
- Jeuk
- Donkere vlekken zoals blauwe vlekken, kleine rode vlekjes
- Te veel zweten
- Pijn op de borst
- Gevoel van zwakte

Zelden: (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten)

- Schimmelinfecties van de vagina
- Te weinig bloedcellen (pancytopenie)
- Veel minder van een type witte bloedcellen ('neutrofielen') dat helpt bij het bestrijden van infecties - te zien in resultaten van bloedtests
- Het duurt langer voordat een wond stopt met bloeden
- Plotselinge blauwe vlekken

- Het resultaat klopt niet bij een test die ‘directe of indirecte Coombs-test’ wordt genoemd. Deze test zoekt naar antilichamen die tegen uw rode bloedcellen vechten
- Epileptische aanval (insult)
- Gewaarwordingen zoals een doof gevoel, tintelingen, ‘slapend’ arm of been
- Dubbelzien
- Een draaiend gevoel
- Rinkelen of zoemen in de oren
- Moeite met ademen
- Piepende ademhaling
- Niezen
- Verstopte neus
- Slechte adem
- Ontsteking van de lever
- Geel worden van de huid en de ogen
- Spierpijn
- Gevoelige borsten
- Zich niet lekker voelen

Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Een nieuwe infectie die u krijgt nadat u bent behandeld voor de infectie die u nu heeft (superinfectie)

Plotselinge pijn op de borst. Dit kan een teken zijn van een mogelijk ernstige allergische reactie die Kounis-syndroom wordt genoemd. Het is gezien bij andere geneesmiddelen van hetzelfde type. Krijg u hier last van? Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of verpleegkundige.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn aztreonam en avibactam. Elke injectieflacon bevat 1,5 g aztreonam en avibactamnatrium overeenkomend met 0,5 g avibactam (zie rubriek 2: Emblaveo bevat natrium).

- De andere stof in dit middel is arginine.

Hoe ziet Emblaveo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Emblaveo is een wit tot geelachtig poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen injectieflacon met een rubberen stop en aluminium verzegeling met flip-off dop. Het is beschikbaar in verpakkingen van 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voordat u dit middel voorschrijft.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan natriumchloride (0,9%)-oplossing voor injectie, glucose (5%)-oplossing voor injectie of Ringer-lactaatoplossing zoals hieronder vermeld.

Het poeder moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injecties en het resulterende concentraat moet vervolgens onmiddellijk worden verdund voorafgaand aan het gebruik. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze tot gele oplossing en vrij van zichtbare deeltjes.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) is een combinatiegeneesmiddel; elke injectieflacon bevat 1,5 g aztreonam en 0,5 g avibactam in een vaste verhouding van 3:1.

Standaard aseptische technieken dienen te worden gebruikt voor de bereiding en toediening van de oplossing. De doses moeten worden bereid in een infuuszak van een geschikt volume.

Parenterale geneesmiddelen dienen visueel op deeltjes te worden geïnspecteerd voordat deze worden toegediend.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De totale tijdsduur vanaf het begin van de reconstitutie tot en met het afronden van de bereiding van het intraveneuze infuus dient niet meer dan 30 minuten te bedragen.

Instructies voor het bereiden van doses voor volwassenen in een INFUUSZAK:

OPMERKING: De volgende procedure beschrijft de stappen voor het bereiden van een infuusoplossing met een definitieve concentratie van 1,5-40 mg/ml **aztreonam** en 0,50-13,3 mg/ml **avibactam**. Alle berekeningen dienen voltooid te worden voordat er met deze stappen wordt gestart.

1. Bereid de **gereconstitueerde oplossing (131,2 mg/ml aztreonam en 43,7 mg/ml avibactam)**:
 - a) Steek de naald door de dop van de injectieflacon en injecteer 10 ml steriel water voor injecties.
 - b) Trek de naald terug en schud de injectieflacon voorzichtig totdat de oplossing helder, kleurloos tot geel is zonder zichtbare deeltjes.
2. Bereid de **definitieve oplossing** voor infusie (definitieve concentratie moet **1,5-40 mg/ml aztreonam en 0,50-13,3 mg/ml avibactam** bedragen):

Infuuszak: Verdun de gereconstitueerde oplossing verder door een geschikt berekend volume van de gereconstitueerde oplossing over te brengen naar een infuuszak met daarin een van de volgende oplossingen: natriumchloride (0,9%)-oplossing voor injectie, glucose (5%)-oplossing voor injectie of Ringer-lactaatoplossing.

Raadpleeg tabel 1 hieronder.

Tabel 1: Bereiding van Emblaveo voor volwassen doses in een INFUUSZAK

Totale dosis (aztreonam/avibactam)	Volume dat moet worden opgetrokken uit de gereconstitueerde injectieflacon(s)	Definitief volume na verdunning in infuuszak^{1,2}
2.000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml tot 250 ml
1.500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml tot 250 ml
1.350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml tot 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml tot 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml tot 250 ml
Alle overige doses	Volume (ml) berekend op basis van vereiste dosis: Dosis (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam of Dosis (mg avibactam) ÷ 43,7 mg/ml avibactam	Volume (ml) zal variëren gebaseerd op de beschikbare grootte van de infuuszak en de gewenste definitieve concentratie (moet 1,5-40 mg/ml aztreonam en 0,50-13,3 mg/ml avibactam zijn)

- 1 Verdun tot de definitieve aztreonamconcentratie van 1,5-40 mg/ml (definitieve avibactamconcentratie van 0,50-13,3 mg/ml) voor stabiliteit bij het gebruik tot 24 uur bij 2°C-8°C, gevolgd door maximaal 12 uur bij een temperatuur niet hoger dan 30°C voor infuuszakken met natriumchloride (0,9%)-oplossing voor injectie of Ringer-lactaatoplossing.
- 2 Verdun tot de definitieve aztreonamconcentratie van 1,5-40 mg/ml (definitieve avibactamconcentratie van 0,50-13,3 mg/ml) voor stabiliteit bij het gebruik tot 24 uur bij

2°C-8°C, gevolgd door maximaal 6 uur bij een temperatuur niet hoger dan 30°C voor infuuszakken met glucose (5%)-oplossing voor injectie.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden voor het bereide middel voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag het niet het bovenvermelde overschrijden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.