

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 1,5 g aztreonam și avibactam sodic echivalent a 0,5 g avibactam.

După reconstituire, 1 ml soluție conține 131,2 mg aztreonam și 43,7 mg avibactam (vezi pct. 6.6).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Emblaveo conține aproximativ 44,6 mg sodiu per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Conglomerat liofilizat de culoare albă până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Emblaveo este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4. și 5.1):

- Infecții intra-abdominale complicate (IIAc)
- Pneumonie dobândită în spital (PDS), inclusiv pneumonie asociată ventilației asistate (PAV)
- Infecții complicate ale tractului urinar (ITUc), inclusiv pielonefrită

Emblaveo este, de asemenea, indicat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme aerobe Gram-negative la pacienții adulți cu opțiuni limitate de tratament (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Se recomandă ca Emblaveo să fie utilizat pentru a trata infecțiile datorate microorganismelor aerobe Gram-negative la pacienții adulți cu opțiuni limitate de tratament numai după consultarea cu un medic cu experiență corespunzătoare în abordarea terapeutică a bolilor infecțioase.

Doze

Doze la adulți cu un clearance estimat al creatininei (ClCr) > 50 ml/min

Tablelul 1 prezintă doza intravenoasă recomandată pentru pacienții cu un clearance estimat al creatininei (ClCr) > 50 ml/min. O doză unică de încărcare este urmată de dozele de întreținere începând cu următorul interval de dozare.

Tabelul 1. Doza intravenoasă recomandată în funcție de tipul infecției la pacienții adulți cu ClCr > 50 ml/min.

Tipul infecției	Doza de aztreonam-avibactam		Timpul de perfuzie	Intervalul de dozare	Durata tratamentului
	Încărcare	Întreținere			
IIAc ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ore	La fiecare 6 ore	5 – 10 zile
PDS, inclusiv PAV	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ore	La fiecare 6 ore	7 – 14 zile
ITUc, inclusiv pielonefrită	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ore	La fiecare 6 ore	5 – 10 zile
Infecții datorate organismelor aerobe Gram-negative la pacienții adulți cu opțiuni limitate de tratament	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ore	La fiecare 6 ore	Durată în concordanță cu locul infecției și poate continua timp de până la 14 zile

a Calculată utilizând formula Cockcroft-Gault.

b A se utiliza în asociere cu metronidazol atunci când se cunoaște sau se suspectează că organisme anaerobe patogene contribuie la procesul infecțios.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (ClCr estimat ≥ 50 până la < 80 ml/min).

Tabelul 2 prezintă ajustările recomandate ale dozei pentru pacienții cu clearance estimat al creatininei ≤ 50 ml/min. O doză unică de încărcare este urmată de dozele de întreținere începând cu următorul interval de dozare.

Tabelul 2. Dozele recomandate pentru pacienții cu ClCr estimat ≤ 50 ml/min

ClCr estimat (ml/min) ^a	Doza de aztreonam-avibactam ^b		Timpul de perfuzie	Intervalul de dozare
	Încărcare	Întreținere		
> 30 până la ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 ore	La fiecare 6 ore
> 15 până la ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 ore	La fiecare 8 ore
≤ 15 ml/min, pe hemodializă intermitentă ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 ore	La fiecare 12 ore

a Calculată utilizând formula Cockcroft-Gault.

b Recomandările de dozare se bazează pe modelarea și simularea de FC.

c Atât aztreonam, cât și avibactam sunt eliminate prin hemodializă; în zilele cu hemodializă Emblaveo trebuie administrat după ședințele de hemodializă.

d Aztreonam-avibactam nu trebuie utilizat la pacienți cu ClCr ≤ 15 ml/min cu excepția situației în care se inițiază hemodializa sau o altă formă de terapie de substituție renală.

La pacienții cu insuficiență renală, se recomandă o monitorizare atentă a clearance-ului estimat al creatininei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Datele existente sunt insuficiente pentru a face recomandări privind ajustarea dozelor pentru pacienții care urmează terapie de substituție renală alta decât hemodializa (de exemplu, hemofiltrare veno-venoasă continuă sau dializă peritoneală). Pacienții care urmează terapie de substituție renală continuă (TSRC) pot necesita o doză mai mare decât pacienții care urmează hemodializă. Pentru pacienții

căroră li se administrează terapie continuă de substituție renală, doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul TSRC (CITSRC în ml/min).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Emblaveo la pacienți copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Emblaveo este administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 3 ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacții cutanate severe) la oricare alt tip de antibiotic beta-lactamic (de exemplu, peniciline, cefalosporine sau carbapeneme).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie stabilit dacă pacientul are antecedente de reacții de hipersensibilitate la aztreonam sau la alte medicamente beta-lactamice. Emblaveo este contraindicat la pacienții care au antecedente de reacții de hipersensibilitate severe la orice antibiotic beta-lactamic (vezi pct. 4.3). În plus, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează aztreonam/avibactam la pacienți cu orice alt tip de reacție de hipersensibilitate la alte medicamente beta-lactamice în antecedente. În caz de reacții de hipersensibilitate severe, Emblaveo trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsuri de urgență adecvate.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea atentă în timpul tratamentului cu Emblaveo. Aztreonam și avibactam sunt predominant eliminate prin rinichi, prin urmare doza trebuie redusă în funcție de gradul de insuficiență renală (vezi pct. 4.2). La pacienții cu insuficiență renală au existat câteva raportări de sechele neurologice cu aztreonam (de exemplu, encefalopatie, confuzie, epilepsie, stare de conștiență alterată, tulburări de mișcare), în asociere cu supradozajul de beta-lactamice (vezi pct. 4.9).

Tratamentul concomitent cu medicamente nefrotoxice (de exemplu, aminoglicozide) poate afecta negativ funcția renală. ClCr trebuie monitorizat la pacienții cu funcție renală afectată și doza de Emblaveo trebuie ajustată corespunzător (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Au fost observate creșteri ale enzimelor hepatice cu Emblaveo (vezi pct. 4.8). La pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă monitorizarea atentă în timpul tratamentului cu Emblaveo.

Limitări ale datelor clinice

Utilizarea combinației aztreonam-avibactam pentru a trata pacienți cu IIAC, PDS, inclusiv PAV și ITUc, inclusiv pielonefrită, se bazează pe experiența cu avibactam în monoterapie, analizele de farmacocinetică-farmacodinamică cu aztreonam-avibactam și pe datele limitate din studiul clinic randomizat la 422 de pacienți adulți cu IIAC sau PDS/PAV.

Utilizarea aztreonam-avibactam pentru a trata infecții cauzate de microorganisme aerobe Gram-negative la pacienții adulți cu opțiuni limitate de tratament se bazează pe analiza de farmacocinetică/farmacodinamică pentru aztreonam-avibactam și pe datele limitate din studiul clinic randomizat la 422 de pacienți adulți cu IIAC sau PDS/PAV (dintre care 17 pacienți cu organisme rezistente la carbapeneme [rezistente la meropenem] au fost tratați cu Emblaveo), și din studiul clinic randomizat la 15 adulți (dintre care 12 pacienți au fost tratați cu Emblaveo) cu infecții grave datorate microorganismelor aerobe Gram-negative producătoare de metalo- β -lactamază (MBL) (vezi pct. 5.1).

Spectrul de activitate al aztreonam-avibactam

Aztreonam are o activitate limitată sau nu are nicio activitate împotriva majorității *Acinetobacter* spp., microorganismelor Gram-pozitive și anaerobe (vezi pct. 4.2 și 5.1). Trebuie utilizate medicamente suplimentare atunci când se cunoaște sau se suspectează că aceste microorganisme patogene contribuie la procesul infecțios.

Spectrul inhibitor al avibactamului include multe dintre enzimele care inactivează aztreonamul, inclusiv β -lactamazele clasa Ambler A și β -lactamazele clasa Ambler C. Avibactam nu inhibă enzimele din clasa B (metalo- β -lactamaze) și nu este capabil să inhibe multe dintre enzimele din clasa D. Aztreonam este în general stabil la hidrolizarea prin enzimele din clasa B (vezi pct. 5.1).

Diareea asociată cu *Clostridioides difficile*

Au fost raportate diareea asociată cu *Clostridioides (C.) difficile* (DACD) și colita pseudomembranoasă cu aztreonam și pot varia în severitate de la formele ușoare până la cele care pun viața în pericol. Acest diagnostic trebuie avut în vedere la pacienții care prezintă diaree în timpul sau ulterior administrării de Emblaveo (vezi pct. 4.8). Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Emblaveo și administrarea unui tratament specific pentru *C. difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Organisme nesusceptibile

Utilizarea Emblaveo poate duce la o creștere exagerată a microorganismelor nesusceptibile, ceea ce poate necesita întreruperea tratamentului sau alte măsuri corespunzătoare.

Prelungirea timpului de protrombină/activitatea crescută a anticoagulantelor orale

La pacienții cărora li se administrează aztreonam a fost raportată prelungirea timpului de protrombină (vezi pct. 4.8). Trebuie realizată o monitorizare corespunzătoare atunci când sunt prescrise concomitent anticoagulante orale și pot fi necesare ajustări ale dozelor acestora pentru a menține nivelul dorit de anticoagulare.

Interferența cu testele serologice

În timpul tratamentului cu aztreonam poate apărea rezultat pozitiv la testul Coombs direct sau indirect (test antiglobulinic direct sau indirect) (vezi pct. 4.8).

Sodiu

Acest medicament conține aproximativ 44,6 mg sodiu per flacon, echivalent pentru 2,2% din aportul zilnic maxim recomandat (AZR) de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Emblaveo poate fi diluat cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 6.6) și acest fapt trebuie avut în vedere în legătură cu cantitatea totală de sodiu din toate sursele, care va fi administrată pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, aztreonam și avibactam sunt substraturi ale transportorilor anionici organici OAT1 și OAT3, ceea ce poate contribui la absorbția activă din compartimentul sanguin și astfel la excreția renală. Probenecidul (un inhibitor puternic al OAT) inhibă absorbția avibactamului cu 56% până la 70% *in vitro* și, prin urmare, are potențialul de a modifica eliminarea avibactamului atunci când sunt administrate concomitent. Deoarece nu a fost efectuat un studiu clinic asupra interacțiunii dintre aztreonam-avibactam și probenecid, nu se recomandă dozarea concomitentă cu probenecid.

Aztreonam nu este metabolizat de enzimele citocromului P450. *In vitro*, avibactam nu a demonstrat o inhibare semnificativă a enzimelor citocromului P450 și nici o inducere a citocromului P450 în intervalul clinic relevant de expunere. Avibactam nu inhibă transportorii majori renali sau hepatici *in vitro*, în intervalul clinic relevant de expunere; prin urmare, potențialul de interacțiune medicament-medicament prin aceste mecanisme este considerat scăzut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date sau există date limitate provenite din utilizarea aztreonamului sau avibactamului la femeile gravide. Studiile efectuate la animale cu aztreonam nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Studiile efectuate la animale cu avibactam au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere fără dovezi legate de efecte teratogene (vezi pct. 5.3).

Aztreonam/avibactam trebuie utilizat în timpul sarcinii atunci când este indicat în mod clar și numai dacă beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru copil.

Alăptarea

Aztreonam se excretă în laptele uman în concentrații care sunt mai mici decât 1% din cele obținute simultan din serul matern. Nu se cunoaște dacă avibactamul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul aztreonam/avibactam având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul aztreonam/avibactam asupra fertilității. Studiile efectuate la animale cu aztreonam sau avibactam nu indică efecte dăunătoare cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pot apărea reacții adverse (de exemplu, amețelă), care pot avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RA) la pacienții tratați cu aztreonam/avibactam (ATM-AVI) au fost anemia (6,9%), diareea (6,2%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT) (6,2%), și creșterea aspartat aminotransferazei (AST) (5,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele RA au fost raportate cu aztreonam în monoterapie și/sau au fost identificate în timpul studiilor clinice de fază 2 și fază 3 cu Emblaveo (N = 305).

RA enumerate în tabelul de mai jos sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de categoriile de frecvență, definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Frecvența reacțiilor adverse la medicament prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Candidoză vulvovaginală Infecție vaginală	Superinfecție
Tulburări hematologice și limfatic	Anemie Trombocitoză Trombocitopenie	Număr crescut de eozinofile Leucocitoză	Pancitopenie Neutropenie Timp de protrombină prelungit Timpul de tromboplastină parțial activat prelungit Testul Coombs pozitiv Testul Coombs direct pozitiv Testul Coombs indirect pozitiv	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție anafilactică		

Tabelul 3. Frecvența reacțiilor adverse la medicament prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
		Hipersensibilitate la medicament		
Tulburări psihice	Stare de confuzie	Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Encefalopatie Cefalee Hipoestezie orală Disgeuzie	Convulsii Parestezie	
Tulburări oculare			Diplopie	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij Tinitus	
Tulburări cardiace		Extrasistole		
Tulburări vasculare		Hemoragie Hipotensiune Hiperemie facială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm	Dispnee Respirație șuierătoare Strănut Congestie nazală	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Vărsături Durere abdominală	Colită cu <i>Clostridium difficile</i> Hemoragie gastro-intestinală Ulcerație bucală	Colită pseudomembranoasă Halenă a gurii	
Tulburări hepatobiliare	Creșterea aspartat aminotransferazei Creșterea alanin aminotransferazei Transaminaze crescute	Creșterea gamma-glutamiltanspeptidazei Creșterea fosfatazei alcaline sanguine	Hepatită Icter	

Tabelul 3. Frecvența reacțiilor adverse la medicament prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Angioedem Necroliză epidermică toxică Dermatită exfoliativă Eritem multiform Purpură Urticarie Peteșii Prurit Hiperhidroză		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creșterea creatininei sanguine		
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Sensibilitate a sânului	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Flebită Tromboflebită Extravazare la locul perfuzării Durere la locul de injectare Pirexie	Disconfort toracic Astenie	Stare de rău	

Sindromul Kounis

A fost raportat sindrom coronarian acut asociat cu o reacție alergică (sindrom Kounis) în asociere cu alte antibiotice beta-lactamice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate provoca encefalopatie, confuzie, epilepsie, alterarea stării de conștiință și tulburări de mișcare, în special la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Dacă este necesar, aztreonam și avibactam pot fi parțial îndepărtate prin hemodializă.

În timpul unei ședințe de hemodializă de 4 ore, se îndepărtează 38% din doza de aztreonam și 55% din doza de avibactam.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic, alte antibiotice beta-lactamice, monobactami, cod ATC: J01DF51

Mecanism de acțiune

Aztreonam inhibă sinteza peptidoglicanilor peretelui celular bacterian care urmează după legarea de proteinele de legare a penicilinei (PBP), ceea ce conduce la liza celulară bacteriană și moarte celulară. Aztreonam este în general stabil la hidrolizarea prin enzimele din clasa B (metalo- β -lactamaze).

Avibactam este un inhibitor de β -lactamază non β -lactamic, care acționează prin formarea unei legături covalente cu enzima, care este stabilă la hidroliză. Avibactam inhibă atât β -lactamazele clasa Ambler A, cât și β -lactamazele clasa Ambler C, și unele enzime din clasa D, inclusiv β -lactamazele spectru extins (ESBL), carbapenemaza *Klebsiella pneumoniae* (KPC) și carbapenemazele OXA-48, și enzimele AmpC. Avibactam nu inhibă enzimele din clasa B și nu este capabil să inhibe multe dintre enzimele din clasa D.

Rezistență

Mecanismele de rezistență bacteriană care ar putea afecta potențial aztreonam-avibactam includ enzimele β -lactamaze refractare la inhibarea prin avibactam și capabile să hidrolizeze aztreonamul, PBP mutante sau dobândite, permeabilitate scăzută a membranei externe la oricare dintre compuși și eflux activ al oricărui dintre compuși.

Activitatea antibacteriană în asociere cu alți agenți antibacterieni

În studiile *in vitro* cu combinații de medicamente nu au fost demonstrate sinergie sau antagonism între aztreonam-avibactam și amikacină, ciprofloxacina, colistin, daptomicină, gentamicină, levofloxacina, linezolid, metronidazol, tigeciclină, tobramicină și vancomicină.

Valori critice în testarea susceptibilității

Criteriile de interpretare CMI (concentrație minimă inhibitorie) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antibiotice (EUCAST) pentru aztreonam/avibactam și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

S-a demonstrat că activitatea antimicrobiană a aztreonamului împotriva unor patogeni specifici se corelează cel mai bine cu procentul de timp cu concentrație lipsită de medicament deasupra concentrației minime inhibitorii a aztreonam-avibactam față de intervalul de dozare ($\%fT > MIC$ pentru aztreonam-avibactam). Pentru avibactam, indicele farmacocinetică/farmacodinamică (FC-FD) este timpul procentual de concentrație lipsită de medicament deasupra unui prag de concentrație față de intervalul de dozare ($\%fT > C_T$).

Activitatea antibacteriană împotriva unor patogeni specifici

Studiile *in vitro* sugerează că următorii patogeni ar fi susceptibili la aztreonam-avibactam în absența mecanismelor dobândite de rezistență:

Microorganisme aerobe Gram-negative

- Complexul *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- Complexul *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*

Studiile *in vitro* indică faptul că următoarele specii nu sunt susceptibile la aztreonam-avibactam:

- *Acinetobacter* spp.
- Microorganisme Gram-pozitive
- Microorganisme anaerobe

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Emblaveo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor provocate de bacterii aerobe Gram-negative la pacienți cu opțiuni limitate de tratament (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Introducere generală

Mediile geometrice (CV%) în starea de echilibru ale concentrației plasmatice maxime ($C_{max,ss}$) și ariei de sub curba concentrație-timp pentru 24 de ore ($ASC_{24,ss}$) pentru aztreonam și avibactam la pacienții din faza 3 cu funcție renală normală ($n = 127$) după multiple perfuzii cu 1,5 g aztreonam/0,5 g avibactam cu durată de 3 ore, administrate la fiecare 6 ore au fost 54,2 mg/l (40,8) și respectiv 11,0 mg/l (44,9) și 833 mg*h/l (45,8) și respectiv 161 mg*h/l (47,5). Parametrii farmacocinetici ai aztreonam și avibactam după administrări de doze unice și multiple de aztreonam-avibactam în

asociere au fost similari cu cei stabiliți atunci când aztreonam și avibactam au fost administrate singure.

Distribuție

Legarea de proteine umane pentru avibactam și aztreonam este independentă de concentrație și scăzută, aproximativ 8% și respectiv 38%. Volumele de distribuție în starea de echilibru pentru aztreonam și avibactam au fost comparabile, de aproximativ 20 l și respectiv 24 l, la pacienți cu infecții intra-abdominale complicate după doze multiple de 1,5 g/0,5 g aztreonam-avibactam la fiecare 6 ore perfuzate în timp de 3 ore.

Aztreonam traversează placenta și este excretat în laptele matern.

Penetrarea aztreonam în lichidul pulmonar epitelial (ELF) nu s-a fost studiată clinic; a fost raportată o medie a ratei concentrației în secrețiile bronșice față de concentrația în ser de 21% până la 60% la pacienții intubați la 2 până la 8 ore după o singură doză intravenoasă de aztreonam de 2 g.

Avibactam penetrează în ELF bronșic uman cu concentrații în jur de 30% față de cele din plasmă, și un profil similar concentrație timp între ELF și plasmă. Avibactam penetrează în țesutul subcutanat în locul infecțiilor cutanate, cu concentrații tisulare aproximativ egale cu concentrațiile medicamentului liber în plasmă.

Penetrarea aztreonam în bariera hemato-encefalică intactă este limitată, conducând la concentrații scăzute de aztreonam în lichidul cefalorahidian (LCR) în absența inflamației; totuși, concentrația în LCR este crescută atunci când meningele este inflamată.

Metabolizare

Aztreonam nu este metabolizat extensiv. Principalul metabolit este inactiv și este format prin deschiderea inelului beta-lactamic datorată hidrolizei. Datele de recuperare indică faptul că aproximativ 10% din doză este excretată sub forma acestui metabolit. Nu a fost observată o metabolizare a avibactamului în preparatele de ficat uman (microsomi și hepatocite). Avibactamul nemodificat a fost principalul component legat de medicament din plasma umană și urină după dozare cu [¹⁴C]-avibactam.

Eliminare

Timpii de înjumătățire terminali ($t_{1/2}$) atât pentru aztreonam, cât și pentru avibactam sunt de aproximativ 2 până la 3 ore după administrarea intravenoasă.

Aztreonam este excretat în urină prin secreție tubulară activă și filtrare glomerulară. Aproximativ 75% până la 80% dintr-o doză intravenoasă sau intramusculară a fost recuperat din urină. Componentele radioactivității urinare au fost aztreonam nemodificat (aproximativ 65% recuperat în interval de 8 ore), produsul inactiv al hidrolizei inelului β-lactamic al aztreonamului (aproximativ 7%) și metaboliți necunoscuți (aproximativ 3%). Aproximativ 12% din aztreonam este excretat în fecale.

Avibactam este excretat nemodificat în urină cu un clearance renal de aproximativ 158 ml/min, sugerând secreție tubulară activă în plus față de filtrarea glomerulară. Procentajul de medicament nemodificat excretat în urină a fost independent de doza administrată și a însumat 83,8% până la 100% din doza de avibactam în starea de echilibru. Mai puțin de 0,25% din avibactam este excretat în fecale.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica atât pentru aztreonam, cât și pentru avibactam este aproximativ liniară în cadrul intervalului de dozare studiat (1500 mg până la 2000 mg aztreonam; 375 mg până la 600 mg avibactam). Nu a fost observată o acumulare apreciabilă de aztreonam sau avibactam după multiple

perfuzii intravenoase de 1500 mg/500 mg de aztreonam-avibactam administrat la fiecare 6 ore timp de până la 11 zile la adulți sănătoși cu funcție renală normală.

Grupe specifice de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea aztreonam și avibactam este scăzută la pacienții cu insuficiență renală. Creșterile medii ale ASC pentru avibactam sunt de 2,6 ori, 3,8 ori, 7 ori și 19,5 ori la subiecți cu insuficiență renală ușoară (aici definită ca ClCr 50 până la 79 ml/min), moderată (aici definită ca ClCr 30 până la 49 ml/min), severă (ClCr < 30 ml/min, care nu necesită dializă) și respectiv insuficiență renală în stadiu terminal, comparativ cu subiecți cu funcție renală normală (aici definită ca ClCr > 80 ml/min). Este necesară ajustarea dozei la pacienții cu ClCr estimat ≤ 50 ml/min, vezi pct. 4.2.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica aztreonam-avibactam la pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică nu a fost studiată. Deoarece aztreonam și avibactam nu par să sufere o metabolizare hepatică semnificativă, nu este de așteptat ca clearance-ul sistemic al oricăreia dintre substanțele active să fie modificat semnificativ de insuficiența hepatică.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Timpul mediu de înjumătățire atât pentru aztreonam, cât și pentru avibactam este crescut, și clearance-ul plasmatic este scăzut la pacienții vârstnici, în concordanță cu reducerea legată de vârstă a clearance-ului renal al aztreonam și avibactam.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica aztreonam-avibactam nu a fost evaluată la copii și adolescenți.

Gen, rasă și greutate corporală

Farmacocinetica aztreonam-avibactam nu este afectată în mod semnificativ de gen sau rasă. Într-o analiză populațională de farmacocinetică cu aztreonam-avibactam, nu au fost observate diferențe ale expunerilor clinic semnificative la pacienții adulți cu indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m² comparativ cu pacienții adulți cu IMC < 30 kg/m².

5.3 Date preclinice de siguranță

Aztreonam

Datele non-clinice despre aztreonam nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu aztreonam pe cale intravenoasă.

Avibactam

Datele non-clinice despre avibactam nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu avibactam.

Toxicitatea asocierii aztreonam și avibactam

Un studiu de toxicologie combinată efectuat la șobolani, cu durata de 28 de zile, a indicat faptul că avibactam nu a modificat profilul de siguranță al aztreonam atunci când sunt administrate în asociere.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile efectuate la animale cu aztreonam nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate, sarcină, dezvoltare embrionară/fetală, naștere sau dezvoltarea

postnatală.

La femele de iepure gestante cărora li s-a administrat avibactam în doze de 300 și 1000 mg/kg și zi, a existat o medie mai scăzută a greutateii fetale și osificare întârziată, legată de doză, potențial legate de toxicitatea maternă. Nivelurile expunerii plasmatice la NOAEL matern și fetal (100 mg/kg și zi) indică margini de siguranță moderate spre scăzute.

La șobolani, nu au fost observate efecte adverse asupra dezvoltării embriofetale sau asupra fertilității. După administrarea de avibactam în timpul sarcinii și al alăptării la șobolani, nu a existat niciun efect asupra supraviețuirii puilor, creșterii sau dezvoltării, totuși a existat o creștere a incidenței dilatării pelvisului renal și a ureterelor la mai puțin de 10% dintre puii de șobolan la expuneri maternale mai mari de sau egale cu de aproximativ 2,8 ori expunerile terapeutice la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Arginină

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulberea uscată

2 ani.

După reconstituire

Flaconul reconstituit trebuie utilizat în interval de 30 de minute pentru prepararea pungii de perfuzie sau soluția de stocare care distribuie doza corespunzătoare de ATM-AVI pentru perfuzie intravenoasă.

După diluare

Pungile de perfuzie

Dacă soluția intravenoasă este preparată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%) sau soluție Ringer lactat, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 24 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C urmate de până la 12 ore la temperaturi de până la 30 °C.

Dacă soluția intravenoasă este preparată cu soluție injectabilă de glucoză (5%), stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 24 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C urmate de până la 6 ore la temperaturi de până la 30 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția situației în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de păstrare în timpul utilizării înainte de folosire sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească cele menționate mai sus.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 30 ml din sticlă (tip 1), închis cu un capac din cauciuc (clorobutelic) și un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off.

Medicamentul este furnizat în cutii de 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea trebuie să fie reconstituită cu apă sterilă pentru preparate injectabile, iar concentratul rezultat trebuie să fie apoi imediat diluat înainte de utilizare. Soluția reconstituită este o soluție transparentă, incoloră până la galbenă, și nu prezintă particule vizibile.

Trebuie utilizate tehnici aseptice standard pentru prepararea și administrarea soluției. Dozele trebuie să fie pregătite într-o pungă de perfuzie de dimensiune corespunzătoare.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor înainte de administrare.

Fiecare flacon este de unică folosință.

Intervalul total de timp între începerea reconstituirii și terminarea preparării pentru perfuzia intravenoasă nu trebuie să depășească 30 de minute.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) este un medicament în combinație; fiecare flacon conține 1,5 g de aztreonam și 0,5 g de avibactam într-un raport fix de 3:1.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor pentru adult într-o PUNGĂ DE PERFUZIE:

NOTĂ: Următoarea procedură descrie pașii pentru a prepara o soluție perfuzabilă cu o concentrație finală de 1,5 – 40 mg/ml **aztreonam** și 0,50 – 13,3 mg/ml **avibactam**. Toate calculele trebuie terminate înainte de a iniția acești pași.

1. Preparați **soluția reconstituită (131,2 mg/ml aztreonam și 43,7 mg/ml avibactam)**:
 - a) Introduceți acul prin capacul flaconului și injectați 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.
 - b) Retrageți acul și agitați flaconul ușor pentru a obține o soluție transparentă, incoloră până la galben, lipsită de particule vizibile.
2. Preparați **soluția finală** pentru perfuzie (concentrația finală trebuie să fie **1,5 – 40 mg/ml aztreonam și 0,50 – 13,3 mg/ml avibactam**):

Punga de perfuzie: Diluați în continuare soluția reconstituită prin transferul volumului corespunzător calculat de soluție reconstituită într-o pungă de perfuzie care conține oricare dintre următoarele: soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%), soluție injectabilă de glucoză (5%) sau soluție Ringer lactat.

Consultați Tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4. Prepararea Emblaveo pentru dozele de adult într-o PUNGĂ DE PERFUZIE

Doza totală (aztreonam/avibactam)	Volumul de retras din flaconul (flacoanele) reconstituite	Volumul final după diluare într-o pungă de perfuzie^{a,b}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml până la 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml până la 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml până la 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml până la 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml până la 250 ml
Toate celelalte doze	Volumul (ml) calculat pe baza dozei necesare: Doza (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam Sau Doza (mg avibactam) ÷ 43,7 mg/ml avibactam	Volumul (ml) poate varia pe baza dimensiunii disponibile a pungii de perfuzie și a concentrației finale preferate (Trebuie să fie 1,5 – 40 mg/ml aztreonam și 0,50 – 13,3 mg/ml avibactam)

- a Diluați până la concentrația finală de aztreonam de 1,5 – 40 mg/ml (concentrația finală de avibactam de 0,50 – 13,3 mg/ml) pentru stabilitate în timpul utilizării timp de până la 24 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C, urmate de până la 12 ore la temperaturi de până la 30 °C pentru pungile de perfuzie care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%) sau soluție Ringer lactat.
- b Diluați până la concentrația finală de aztreonam de 1,5 – 40 mg/ml (concentrația finală de avibactam de 0,50 – 13,3 mg/ml) pentru stabilitate în timpul utilizării timp de până la 24 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C, urmate de până la 6 ore la temperaturi de până la 30 °C pentru pungile de perfuzie care conțin soluție injectabilă de glucoză (5%).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1808/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA
UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
aztreonam/avibactam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 1,5 g aztreonam și avibactam sodic echivalent pentru 0,5 g avibactam

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține arginină și sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

Flacon de unică folosință

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit și diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1808/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulbere pentru concentrat
aztreonam/avibactam
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă aztreonam/avibactam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Emblaveo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Emblaveo
3. Cum să utilizați Emblaveo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Emblaveo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Emblaveo și pentru ce se utilizează

Ce este Emblaveo

Emblaveo este un medicament antibiotic care conține două substanțe active, aztreonam și avibactam.

- Aztreonam aparține unui grup de antibiotice numite „monobactami”. Poate omori anumite tipuri de bacterii (așa-numitele bacterii Gram negative).
- Avibactam este un „inhibitor de beta-lactamază ” care ajută aztreonamul să omoare anumite bacterii pe care nu le-ar putea omori de unul singur.

Pentru ce se utilizează Emblaveo

Emblaveo este utilizat la adulți pentru a trata:

- infecții bacteriene complicate ale abdomenului (stomac și intestin), unde infecția s-a extins în cavitatea abdominală (spațiul din interiorul abdomenului)
- pneumonie dobândită în spital (o infecție bacteriană a plămânilor care este luată în spitale), inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice (pneumonie care se dezvoltă la pacienți pe care un aparat numit ventilator îi ajută să respire)
- infecții ale tractului urinar, inclusiv pielonefrita (infecția rinichiului)
- infecții cauzate de bacterii Gram negative pe care alte antibiotice nu sunt capabile să le ucidă.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Emblaveo

Nu trebuie să vi se administreze Emblaveo dacă:

- sunteți alergic la aztreonam, avibactam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- ați avut vreodată o reacție alergică severă (umflarea feței, mâinilor, picioarelor, buzelor, limbii sau gâtului, sau dificultăți de înghițire sau respirație; sau o reacție severă a pielii) la alte antibiotice care aparțin grupelor de peniciline, cefalosporine sau carbapeneme.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Emblaveo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată orice reacție alergică (chiar dacă a fost doar o erupție trecătoare pe piele) la alte antibiotice. Semnele de reacție alergică includ mâncărime, o erupție trecătoare pe piele sau dificultate la respirație.
- aveți probleme cu rinichii sau dacă luați medicamente care vă afectează funcția rinichiului, cum sunt alte antibiotice cunoscute ca aminoglicozide (streptomycină, neomicină, gentamicină). Dacă funcția rinichilor dumneavoastră este afectată, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză mai mică de Emblaveo sau poate dori să efectueze periodic analize de sânge pentru a vă verifica funcția rinichilor. În plus, puteți avea un risc mai mare de a dezvolta reacții adverse grave care afectează sistemul nervos, precum encefalopatia (o afecțiune a creierului care poate fi provocată de boală, traumatisme, medicamente sau substanțe chimice) din cauza concentrațiilor sanguine crescute de Emblaveo, dacă nu este redusă doza. Simptomele encefalopatiei includ confuzie, convulsii și stare mentală alterată (vezi pct. 3: Dacă utilizați mai mult Emblaveo decât trebuie).
- dacă aveți orice probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră poate dori să efectueze periodic analize de sânge în timpul tratamentului pentru a vă verifica ficatul, deoarece au fost observate creșteri ale enzimelor hepatice cu Emblaveo
- luați medicamente cunoscute ca anticoagulante (un medicament care împiedică coagularea sângelui). Emblaveo poate afecta coagularea sângelui. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza concentrațiile din sânge pentru a verifica dacă doza de anticoagulante trebuie modificată în timpul tratamentului cu Emblaveo.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă după începerea tratamentului prezentați:

- diaree severă, prelungită sau cu sânge. Acesta poate fi un semn al inflamației intestinului gros. Poate fi necesar să întrerupeți tratamentul cu Emblaveo și să începeți un tratament specific pentru diaree (vezi pct. 4: Reacții adverse posibile).
- alte infecții. Există o mică posibilitate de a contracta o infecție diferită provocată de o altă bacterie în timpul sau după tratamentul cu Emblaveo.

Analize de laborator

Spuneți medicului dumneavoastră că luați Emblaveo dacă urmează să faceți orice analize. Aceasta pentru că puteți obține rezultate anormale la o analiză numită test Coombs direct sau indirect. Această analiză caută anticorpii care luptă împotriva globulelor roșii.

Copii și adolescenți

Emblaveo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul este sigur pentru a fi utilizat la această grupă de vârstă.

Emblaveo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Înainte să utilizați Emblaveo adresați-vă medicului dacă folosiți oricare dintre următoarele medicamente:

- un medicament pentru gută numit probenecid

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament poate vătăma copilul dumneavoastră nenăscut. Acesta trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă medicul consideră că este necesar și numai dacă beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru copil.

Acest medicament poate trece în laptele matern. Dacă alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul cu acest medicament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Emblaveo poate provoca reacții adverse, cum este amețeala, care vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehiculele și nu folosiți utilaje sau ustensile dacă prezentați reacții adverse, cum ar fi amețeala (vezi pct. 4: Reacții adverse posibile).

Emblaveo conține sodiu

Acest medicament conține aproximativ 44,6 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Acesta este echivalent cu 2,2% din aportul alimentar zilnic maxim recomandat pentru un adult.

3. Cum să utilizați Emblaveo

Emblaveo vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală.

Cât de mult să utilizați

Emblaveo este administrat prin picurare direct într-o venă („perfuzie intravenoasă”). Doza uzuală este de un flacon (care conține 1,5 g aztreonam și 0,5 g avibactam) la fiecare 6 ore. Prima doză este mai mare (2 g aztreonam și 0,67 g avibactam). Perfuzia va dura 3 ore. Un ciclu de tratament durează de obicei de la 5 până la 14 zile, în funcție de tipul infecției pe care o aveți și de modul în care răspundeți la tratament.

Persoane cu probleme cu rinichii

Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă poate scădea doza și poate crește intervalul de timp dintre doze. Aceasta deoarece Emblaveo este îndepărtat din corp prin rinichi. Dacă funcția rinichilor dumneavoastră este afectată, concentrațiile sanguine de Emblaveo pot fi crescute.

Dacă vi se administrează mai mult Emblaveo decât trebuie să vi se administreze

Emblaveo vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală, astfel că este puțin probabil să vă fie administrat prea mult din acest medicament. Totuși, dacă aveți reacții adverse sau credeți că vi s-a administrat prea mult Emblaveo, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați confuzie, funcție mentală alterată, probleme de mișcare sau convulsii.

Dacă o doză de Emblaveo a fost uitată

Dacă credeți că ați omis o doză, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – ați putea avea nevoie urgent de tratament medical:

- Umflarea feței, buzelor, ochilor, limbii și/sau gâtului, urticarie și cu dificultate la înghițire sau respirație. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice sau ale angioedemului, care pot pune viața în pericol.
- Diaree severă, prelungită sau cu sânge (care poate fi asociată cu durere de stomac sau febră). Aceasta poate apărea în timpul sau după tratamentul cu antibiotice și poate fi un semn al inflamației grave a intestinului. Dacă se întâmplă acest lucru, nu luați medicamente care opresc sau încetinesc mișcările intestinului.

- Apariția bruscă a unei erupții severe pe piele sau a formării de vezicule sau a descuamării pielii, posibil însoțită de febră mare sau durere articulară (acestea pot fi semne ale unei afecțiuni medicale mai grave cum sunt necroliza epidermică toxică, dermatita exfoliativă, eritemul polimorf).

Aceste reacții adverse grave sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane).

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente: (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Scăderea numărului de globule roșii – prezentă în analizele de sânge
- Modificare a numărului unora dintre tipurile de celule din sânge (numite „plachete”) – prezentă în analizele de sânge
- Confuzie
- Amețeală
- Diaree
- Senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- Durere de stomac
- Creșterea anumitor enzime ale ficatului – prezentă în analizele de sânge
- Erupție trecătoare pe piele
- Inflamarea unei vene
- Inflamarea unei vene asociată cu un cheag de sânge
- Durere sau umflare la locul de injectare
- Febră

Mai puțin frecvente: (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Creștere a numărului unora dintre tipurile de celule din sânge (numite „eozinofile” și „leucocite”) – prezentă în analizele de sânge
- Dificultate de a adormi sau de a rămâne adormit
- Encefalopatie (o boală care afectează creierul și provoacă o stare mentală alterată și confuzie)
- Durere de cap
- Senzație redusă la atingere, durere sau temperatură la nivelul gurii
- Tulburări de gust
- Bătăi suplimentare ale inimii
- Sângerare
- Tensiune arterială redusă
- Înroșire a feței
- Con tracție excesivă a mușchilor căilor respiratorii care provoacă dificultăți de respirație
- Sângerare a stomacului
- Ulcere bucale
- Creșterea concentrației unora dintre substanțele din sângele dumneavoastră (gama-glutamyltransferaza, fosfataza alcalină sanguină, creatinina)
- Mâncărime
- pete violete ca vânătăile, mici puncte roșii
- Transpirație excesivă
- Durere în piept
- Slăbiciune

Rare: (pot afecta până la 1 din 1.000 de persoane)

- Infecții fungice ale vaginului
- Număr mic de celule ale sângelui (pancitopenie)
- Scădere semnificativă a unui tip de celule din sânge (numite „neutrofile”) utilizate pentru a lupta împotriva infecțiilor – prezentă în analizele de sânge

- Prolungire a timpului necesar pentru ca sângerarea provocată de o tăietură să se oprească
- Învinețire spontană
- Rezultate anormale la o analiză numită test Coombs direct sau indirect. Această analiză caută anticorpii care luptă împotriva globulelor roșii.
- Convulsii
- Senzații precum amorțeală, furnicături, pișcături sau înțepături
- Vedere dublă
- O senzație de învârtire
- Țârâituri sau bâzâituri în ureche
- Dificultate la respirație
- Sunete anormale la respirație (respirație șuierătoare)
- Strănut
- Nas bocat (congestie nazală)
- Miros neplăcut al respirației
- Inflamație a ficatului
- Îngălbenire a pielii și a ochilor
- Durere musculară
- Sensibilitate a sânelui
- Senzație generală de rău

Cu frecvență necunoscută: (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Superinfecție (o nouă infecție care apare după ce sunteți tratat pentru infecția dumneavoastră curentă)

Durere bruscă în piept, care poate fi un semn al unei reacții alergice potențial grave numită sindromul Kounis, care a fost observată cu alte medicamente de același tip. Dacă se întâmplă acest lucru, spuneți imediat unui medic sau asistente medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Emblaveo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Emblaveo

- Substanțele active sunt aztreonam și avibactam. Fiecare flacon conține 1,5 g aztreonam și avibactam sodic echivalent pentru 0,5 g avibactam (vezi pct. 2: Emblaveo conține sodiu).
- Celălalt component este arginina.

Cum arată Emblaveo și conținutul ambalajului

Emblaveo este o pulbere de culoare albă până la ușor galbenă pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă cu un dop din cauciuc și un sigiliu din aluminiu cu capac flip-off. Este disponibil în cutii care conțin 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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 A.E. (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 farmaceutске 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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului înainte de prescriere.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția soluției injectabile de clorură de sodiu (0,9%), soluției injectabile de glucoză (5%) sau soluției Ringer lactat, așa cum se menționează mai jos.

Pulberea trebuie să fie reconstituită cu apă sterilă pentru preparate injectabile, iar concentratul rezultat trebuie să fie apoi imediat diluat înainte de utilizare. Soluția reconstituită este o soluție transparentă, incoloră până la galbenă, și nu prezintă particule vizibile.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) este un produs în combinație; fiecare flacon conține 1,5 g de aztreonam și 0,5 g de avibactam într-un raport fix de 3:1.

Trebuie utilizate tehnici aseptice standard pentru prepararea și administrarea soluției. Dozele trebuie să fie pregătite într-o pungă de perfuzie de dimensiune corespunzătoare.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor înainte de administrare.

Fiecare flacon este de unică folosință.

Intervalul total de timp între începerea reconstituirii și terminarea preparării pentru perfuzia intravenoasă nu trebuie să depășească 30 de minute.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor pentru adult într-o PUNGĂ DE PERFUZIE:

NOTĂ: Următoarea procedură descrie pașii pentru a prepara o soluție perfuzabilă cu o concentrație finală de 1,5 – 40 mg/ml **aztreonam** și 0,50 – 13,3 mg/ml **avibactam**. Toate calculele trebuie terminate înainte de a iniția acești pași.

1. Preparați **soluția reconstituită (131,2 mg/ml aztreonam și 43,7 mg/ml avibactam)**:
 - a) Introduceți acul prin capacul flaconului și injectați 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.
 - b) Retrageți acul și agitați flaconul ușor pentru a obține o soluție transparentă, incoloră până la galben, lipsită de particule vizibile.
2. Preparați **soluția finală** pentru perfuzie (concentrația finală trebuie să fie **1,5 – 40 mg/ml aztreonam și 0,50 – 13,3 mg/ml avibactam**):
 Punga de perfuzie: Diluați în continuare soluția reconstituită prin transferul volumului corespunzător calculat de soluție reconstituită într-o pungă de perfuzie care conține oricare dintre următoarele: soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%), soluție injectabilă de glucoză (5%) sau soluție Ringer lactat.

Consultați Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Prepararea Emblaveo pentru dozele de adult într-o PUNGĂ DE PERFUZIE

Doza totală (aztreonam/avibactam)	Volumul de retras din flaconul (flacoanele) reconstituite	Volumul final după diluare într-o pungă de perfuzie ^{1,2}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml până la 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml până la 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml până la 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml până la 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml până la 250 ml
Toate celelalte doze	Volumul (ml) calculat pe baza dozei necesare: Doza (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam Sau Doza (mg avibactam) ÷ 43,7 mg/ml avibactam	Volumul (ml) poate varia pe baza dimensiunii disponibile a pungii de perfuzie și a concentrației finale preferate (Trebuie să fie 1,5 – 40 mg/ml aztreonam și 0,50 – 13,3 mg/ml avibactam)

- 1 Diluați până la concentrația finală de aztreonam de 1,5 – 40 mg/ml (concentrația finală de avibactam de 0,50 – 13,3 mg/ml) pentru stabilitate în timpul utilizării timp de până la 24 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C, urmate de până la 12 ore la temperaturi de până la 30 °C pentru pungile de perfuzie care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%) sau soluție Ringer lactat.
- 2 Diluați până la concentrația finală de aztreonam de 1,5 – 40 mg/ml (concentrația finală de avibactam de 0,50 – 13,3 mg/ml) pentru stabilitate în timpul utilizării timp de până la 24 de ore

la temperaturi de 2 °C – 8 °C, urmate de până la 6 ore la temperaturi de până la 30 °C pentru pungile de perfuzie care conțin soluție injectabilă de glucoză (5%).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția situației în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de păstrare în timpul utilizării înainte de folosire sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească cele menționate mai sus.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.