

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1,5 g aztreonama in natrijev avibaktamat v količini, ki ustreza 0,5 g avibaktama.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 131,2 mg aztreonama in 43,7 mg avibaktama (glejte poglavje 6.6).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Zdravilo Emblaveo vsebuje približno 44,6 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bela do rahlo rumena liofilizirana pogača

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Emblaveo je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletene intraabdominalne okužbe (cIAI – complicated intra-abdominal infection);
- bolnišnična pljučnica (HAP – hospital-acquired pneumonia), vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja (VAP – ventilator-associated pneumonia);
- zapletene okužbe sečil (cUTI – complicated urinary tract infection), vključno s pielonefritisom.

Zdravilo Emblaveo je indicirano tudi za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri odraslih bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri odraslih bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene, je zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi z zdravilom Emblaveo priporočljivo le po posvetu z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z zdravljenjem infekcijskih bolezni.

Odmerjanje

Odmerek pri odraslih z ocenjenim očistkom kreatinina (CrCl – creatinine clearance) > 50 ml/min
Preglednica 1 prikazuje priporočeni intravenski odmerek za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl) > 50 ml/min. Enkratnemu polnilnemu odmerku sledijo vzdrževalni odmerki, ki se začnejo z naslednjim intervalom odmerjanja.

Preglednica 1. Priporočeni intravenski odmerek glede na vrsto okužbe pri odraslih bolnikih s CrCl^a > 50 ml/min

Vrsta okužbe	Odmerek aztreonama-avibaktama		Trajanje infundiranja	Interval odmerjanja	Trajanje zdravljenja
	polnilni	vzdrževalni			
cIAI ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ure	vsakih 6 ur	5–10 dni
HAP, vključno z VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ure	vsakih 6 ur	7–14 dni
cUTI, vključno s pielonefritisom	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ure	vsakih 6 ur	5–10 dni
Okužbe z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 ure	vsakih 6 ur	trajanje zdravljenja je odvisno od mesta okužbe in lahko traja do 14 dni

a Izračunano po Cockcroft-Gaultovi formuli.

b Če je znano ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni anaerobni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro ledvic (ocenjeni CrCl od > 50 do ≤ 80 ml/min) ni potrebno.

Preglednica 2 prikazuje priporočeno prilagajanje odmerka pri bolnikih z ocenjenim očistkom kreatinina ≤ 50 ml/min. Enkratnemu polnilnemu odmerku sledijo vzdrževalni odmerki, ki se začnejo z naslednjim intervalom odmerjanja.

Preglednica 2. Priporočeni odmerki pri bolnikih z ocenjenim CrCl ≤ 50 ml/min

Ocenjeni CrCl (ml/min) ^a	Odmerek aztreonama-avibaktama ^b		Trajanje infundiranja	Interval odmerjanja
	polnilni	vzdrževalni		
od > 30 do ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 ure	vsakih 6 ur
od > 15 do ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 ure	vsakih 8 ur
≤ 15 ml/min, na intermitentni hemodializi ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 ure	vsakih 12 ur

a Izračunano po Cockcroft-Gaultovi formuli.

b Priporočila za odmerke temeljijo na modeliranju in simulaciji farmakokinetike.

c Tako aztreonam kot avibaktam se odstranjujeta s hemodializo; na dneve hemodialize je treba zdravilo Emblaveo dati po hemodializi.

d Aztreonama-avibaktama ne smemo uporabljati pri bolnikih s CrCl ≤ 15 ml/min, razen ob uvedbi hemodialize ali druge oblike nadomestnega ledvičnega zdravljenja.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je priporočljivo skrbno spremljanje ocenjenega očistka kreatinina (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zaradi nezadostnih podatkov ni mogoče podati priporočil o prilagajanju odmerka pri bolnikih, ki prejemajo nadomestno ledvično zdravljenje, razen hemodialize (npr. kontinuirana veno-venska hemofiltracija ali peritonealna dializa). Bolniki, ki prejemajo kontinuirano nadomestno ledvično zdravljenje (CRRT – continuous renal replacement therapy), potrebujejo večji odmerek kot bolniki na hemodializi. Pri bolnikih, ki prejemajo kontinuirano nadomestno ledvično zdravljenje, je treba odmerek prilagoditi glede na očistek CRRT (CICRRT v ml/min).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Emblaveo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Emblaveo dajemo z intravensko infuzijo v trajanju 3 ur.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katerokoli drugo vrsto betalaktamskega antibiotika (npr. peniciline, cefalosporine ali karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Pred zdravljenjem je treba ugotoviti, ali ima bolnik v anamnezi preobčutljivostne reakcije na aztreonam ali druga betalaktamska zdravila. Zdravilo Emblaveo je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo v anamnezi hude preobčutljivostne reakcije na katerokoli betalaktamsko učinkovino (glejte poglavje 4.3). Poleg tega je pri dajanju aztreonama/avibaktama bolnikom s katerokoli drugo vrsto preobčutljivostne reakcije na druga betalaktamska zdravila v anamnezi potrebna previdnost. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Emblaveo takoj prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je med zdravljenjem z zdravilom Emblaveo priporočljivo skrbno spremljanje. Aztreonam in avibaktam se v glavnem izločata preko ledvic, zato je treba odmerek zmanjšati glede na stopnjo okvare ledvic (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z okvaro ledvic in v povezavi s prevelikim odmerjanjem betalaktamov obstaja nekaj poročil o nevroloških posledicah uporabe aztreonama (npr. encefalopatija, zmedenost, epilepsija, zmanjšanje zavesti, motnje gibanja) (glejte poglavje 4.9).

Sočasno zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili (npr. aminoglikozidi) lahko negativno vpliva na delovanje ledvic. Pri bolnikih s spremenljivim delovanjem ledvic je treba spremljati CrCl in ustrezno prilagajati odmerek zdravila Emblaveo (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri zdravilu Emblaveo so opazili zvečane vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z okvaro jeter je med zdravljenjem z zdravilom Emblaveo priporočljivo skrbno spremljanje.

Omejitve kliničnih podatkov

Uporaba kombinacije aztreonam/avibaktam za zdravljenje bolnikov s cIAI, HAP, vključno z VAP, in cUTI, vključno s pielonefritisom, temelji na izkušnjah s samostojno uporabo aztreonama,

farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah kombinacije aztreonam/avibaktam ter na omejenih podatkih iz randomizirane klinične študije pri 422 odraslih s cIAI ali HAP/VAP.

Uporaba kombinacije aztreonam/avibaktam za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene, temelji na farmakokinetični/farmakodinamični analizi aztreonama-avibaktama in na omejenih podatkih iz randomizirane klinične študije pri 422 odraslih s cIAI ali HAP/VAP (med katerimi je bilo 17 bolnikov z organizmi, odpornimi proti karbapenemu [meropenemu], ki so jih zdravili z zdravilom Emblaveo) ter randomizirane klinične študije pri 15 odraslih (med katerimi je bilo 12 bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Emblaveo) z resnimi okužbami z gramnegativnimi bakterijami, ki proizvajajo metalo-betalaktamaze (MBL) (glejte poglavje 5.1).

Spekter delovanja aztreonama-avibaktama

Aztreonam deluje le malo ali sploh nič proti večini vrst *Acinetobacter* spp., grampozitivnih organizmov in anaerobov (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Če je znano ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni ti patogeni, je treba uporabiti dodatna protibakterijska zdravila.

Inhibicijski spekter avibaktama vključuje številne encime, ki inaktivirajo aztreonam, vključno z betalaktamazami razreda A in betalaktamazami razreda C po Amblerju. Avibaktam ne zavira encimov razreda B (metalo-betalaktamaz) in ne more zavreti veliko encimov razreda D. Aztreonam je na splošno stabilen na hidrolizo z encimi razreda B (glejte poglavje 5.1).

Diareja, povezana z bakterijo *Clostridioides difficile*

Pri aztreonamu so poročali o diareji, povezani z bakterijo *Clostridioides (C.) difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile*-associated diarrhoea), in psevdomembranskem kolitisu, katerih resnost je lahko blaga do življenjsko ogrožajoča. Na to diagnozo je treba pomisliti pri bolnikih, ki se jim med prejetjem zdravila Emblaveo ali po njem pojavi diareja (glejte poglavje 4.8). Treba je razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Emblaveo in specifičnem zdravljenju okužbe s *C. difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, ne smemo dajati.

Neobčutljivi organizmi

Uporaba zdravila Emblaveo lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov, zaradi česar bodo morda potrebni začasna prekinitve zdravljenja ali drugi ustrezni ukrepi.

Podaljšanje protrombinskega časa/zvečana aktivnost peroralnih antikoagulantov

Pri bolnikih, ki so prejeli aztreonam, so poročali o podaljšanju protrombinskega časa (glejte poglavje 4.8). Kadar sočasno predpišemo peroralne antikoagulate, je potrebno ustrezno spremljanje in prilagoditev njihovega odmerka za vzdrževanje želene stopnje antikoagulacijskega delovanja.

Vpliv na serološke preiskave

Zdravljenje z aztreonamom lahko povzroči pozitiven izvid direktnega ali indirektnega Coombsovega testa (direktni ali indirektni antiglobulinski test) (glejte poglavje 4.8).

Natrij

To zdravilo vsebuje približno 44,6 mg natrija na vialo, kar je enako 2,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo Emblaveo lahko redčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

In vitro sta aztreonam in avibaktam substrata prenašalcev organskih anionov (OAT – organic anion transporter)1 in OAT3, ki lahko prispevata k njegovemu aktivnemu privzemu iz krvnega prostora in s tem izločanju preko ledvic. Probenecid (močan zaviralec OAT) *in vitro* zavira privzem avibaktama za 56 % do 70 % ter zato lahko ob sočasni uporabi spremeni izločanje avibaktama. Klinične študije medsebojnega delovanja aztreonama-avibaktama in probenecida niso izvedli, zato sočasna uporaba probenecida ni priporočljiva.

Aztreonam se ne presnavlja z encimi citokroma P450. *In vitro* avibaktam v klinično pomembnem obsegu izpostavljenosti ni pokazal pomembnega zaviranja encimov citokroma P450 in indukcije citokroma P450. Avibaktam *in vitro* v klinično pomembnem obsegu izpostavljenosti ne zavira glavnih ledvičnih ali jetrnih prenašalcev, zato velja, da je možnost medsebojnega delovanja zdravil preko teh mehanizmov majhna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi aztreonama ali avibaktama pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije z aztreonamom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Študije z avibaktamom na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje, brez znakov teratogenih učinkov (poglavje 5.3).

Aztreonam/avibaktam se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je to nujno potrebno in če prednosti za mater odtehtajo tveganje za otroka.

Dojenje

Aztreonam se izloča v materino mleko v koncentracijah, nižjih od 1 % koncentracij v istočasno pridobljenem materinem serumu. Ni znano, ali se avibaktam izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z aztreonamom/avibaktamom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatki o vplivu aztreonama/avibaktama na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije z aztreonamom ali avibaktamom na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lahko se pojavijo neželeni učinki (npr. omotica), ki imajo lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zdravila pri bolnikih, zdravljenih z aztreonamom/avibaktamom (ATM-AVI), so bili anemija (6,9 %), diareja (6,2 %), zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) (6,2 %) in zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) (5,2 %).

Preglednica neželenih učinkov

Pri samostojni uporabi aztreonama in/ali v kliničnih preskušanjih zdravila Emblaveo 2. faze in 3. faze (n = 305) so poročali o neželenih učinkih zdravila, ki so navedeni v nadaljevanju.

Neželeni učinki zdravila, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih in skupinah pogostnosti, ki so določene na sledeči način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) ali neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov zdravila po organskih sistemih

Organski sistem	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			vulvovaginalna kandidoza vaginalna okužba	superinfekcija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija trombocitoza trombocitopenija	povečanje števila eozinofilcev levkocitoza	pancitopenija nevtropenija podaljšanje protrombinskega časa podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa pozitiven Coombsov test pozitiven direktni Coombsov test pozitiven indirektni Coombsov test	
Bolezni imunskega sistema		anafilaški reakcija preobčutljivost na zdravilo		
Psihiatrične motnje	zmedenost	nespečnost		
Bolezni živčevja	omotica	encefalopatija glavobol oralna hipestezija disgevizija	epileptični napad parestezija	
Očesne bolezni			diplopija	

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov zdravila po organskih sistemih

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica tinitus	
Srčne bolezni		ekstrasistole		
Žilne bolezni		krvavitev hipotenzija vročinski oblivi		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem	dispneja piskajoče dihanje kihanje zamašenost nosu	
Bolezni prebavil	diareja navzea bruhanje bolečina v trebuhu	kolitis, ki ga povzroča <i>Clostridium difficile</i> krvavitev v prebavilih razjede v ustih	pseudomembranski kolitis slab zadah	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečanje vrednosti aspartat- aminotferaze zvečanje vrednosti alanin- aminotferaze zvečanje vrednosti transaminaz	zvečanje vrednosti gama- glutamiltferaze zvečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	hepatitis zlatenica	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	angioedem toksična epidermalna nekroliza eksfoliativni dermatitis multiformni eritem purpura urtikarija petehije		

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov zdravila po organskih sistemih

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
		pruritus hiperhidroza		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija	
Bolezni sečil		zvečanje vrednosti kreatinina v krvi		
Motnje reprodukcije in dojk			občutljivost dojk	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	flebitis tromboflebitis ekstravazacija na mestu infundiranja bolečina na mestu injiciranja pireksija	nelagodje v prsnem košu astenija	splošno slabo počutje	

Kounisov sindrom

Pri drugih betalaktamskih antibiotikih so poročali o akutnem koronarnem sindromu, povezanem z alergijsko reakcijo (Kounisov sindrom).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči encefalopatijo, zmedenost, epilepsijo, zmanjšanje zavesti in motnje gibanja, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Po potrebi lahko aztreonam in avibaktam delno odstranimo s hemodializo.

Med 4-urno hemodializo se odstrani 38 % odmerka aztreonama in 55 % odmerka avibaktama.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi

betalaktamski antibiotiki, monobaktami, oznaka ATC: J01DF51

Mehanizem delovanja

Aztreonam po vezavi na penicilin-vezavne beljakovine (PBP – penicillin-binding protein) zavira sintezo peptidoglikana bakterijske celične stene ter tako povzroči lizo in odmrtnje bakterijske celice. Aztreonam je na splošno stabilen na hidrolizo z encimi razreda B (metalo-betalaktamaze).

Avibaktam je nebetalaktamski zaviralec betalaktamaze, ki deluje tako, da tvori kovalentni adukt z encimom, ki je stabilen na hidrolizo. Avibaktam zavira betalaktamaze razreda A in razreda C po Amblerju in nekatere encime razreda D, vključno z betalaktamazami razširjenega spektra (ESBL – extended-spectrum β -lactamase), karbapenemazo *Klebsiella pneumoniae* (KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) in karbapenamazami OXA-48, ter encime AmpC. Avibaktam ne zavira encimov razreda B in ne more zavreti veliko encimov razreda D.

Odpornost

Mehanizmi bakterijske odpornosti, ki bi lahko vplivali na aztreonam/avibaktam, vključujejo encime betalaktamaze, ki so odporni proti zaviranju z avibaktamom in lahko hidrolizirajo aztreonam, mutirane ali pridobljene PBP, zmanjšanje permeabilnosti zunanje membrane za eno ali drugo učinkovino ter aktivno izločanje ene ali druge učinkovine.

Protibakterijsko delovanje v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi učinkovinami

V študijah kombinacij zdravil *in vitro* z aztreonamom-avibaktamom in amikacinom, ciprofloksacinom, kolistinom, daptomicinom, gentamicinom, levofloksacinom, linezolidom, metronidazolom, tigeciklinom, tobramicinom in vankomicinom niso dokazali sinergističnega ali antagonističnega delovanja.

Mejne koncentracije testiranja občutljivosti

Merila za razlago MIK (minimalne inhibitorne koncentracije) za testiranje občutljivosti za aztreonam/avibaktam je določil Evropski odbor za preskušanje protimikrobne občutljivosti (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in so navedena tukaj:

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Dokazali so, da je protimikrobno delovanje aztreonama proti specifičnim patogenom v največji meri povezano z odstotkom časa, ko je koncentracija prostega zdravila v odmernem intervalu nad minimalno inhibitorno koncentracijo aztreonama-avibaktama ($\%fT > \text{MIK aztreonama-avibaktama}$). Farmakokinetični/farmakodinamični indeks avibaktama je odstotek časa, ko je koncentracija prostega zdravila v odmernem intervalu nad mejno koncentracijo ($\%fT > C_T$).

Protibakterijsko delovanje proti specifičnim patogenom

Študije *in vitro* kažejo, da bi bili v odsotnosti pridobljenih mehanizmov odpornosti proti aztreonamu-avibaktamu občutljivi naslednji patogeni:

Aerobni gramnegativni organizmi

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

Študije *in vitro* kažejo, da naslednje vrste niso občutljive na aztreonam/avibaktam:

- *Acinetobacter* spp.
- aerobni grampozitivni organizmi
- anaerobni organizmi

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Emblaveo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju okužb z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošni uvod

Geometrične sredine (KV%) maksimalne koncentracije aztreonama in avibaktama v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$) in površine pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa v 24 urah ($AUC_{24,ss}$) pri bolnikih iz študije 3. faze z normalnim delovanjem ledvic ($n = 127$) po večkratnih 3-urnih infuzijah 1,5 g aztreonama/0,5 g avibaktama, ki so jih dajali vsakih 6 ur, so bile 54,2 mg/l (40,8) oziroma 11,0 mg/l (44,9) ter 833 mg*h/l (45,8) oziroma 161 mg*h/l (47,5). Farmakokinetični parametri aztreonama in avibaktama po enkratnem in večkratnih odmerkih kombinacije aztreonama-avibaktama so bili podobni kot pri samostojnem dajanju aztreonama oziroma avibaktama.

Porazdelitev

Vezava avibaktama oziroma aztreonama na človeške beljakovine je neodvisna od koncentracije in je majhna ter znaša približno 8 % oziroma 38 %. Volumna porazdelitve aztreonama oziroma avibaktama pri bolnikih z zapletenimi intraabdominalnimi okužbami v stanju dinamičnega ravnovesja sta bila po večkratnih odmerkih 1,5 g/0,5 g aztreonama-avibaktama vsakih 6 ur v 3-urni infuziji primerljiva in sta znašala približno 20 l oziroma 24 l.

Aztreonam prehaja skozi placento in se izloča v materino mleko.

Prodiranja aztreonama v epitelijsko tekočino v pljučih (ELF – epithelial lining fluid) niso klinično preučevali; pri intubiranih bolnikih so 2 do 8 ur po enkratnem intravenskem odmerku 2 g aztreonama poročali o povprečnem razmerju koncentracije v bronhialnih izločkih in koncentracije v serumu 21 % proti 60 %.

Avibaktam pri človeku prodira v bronhialno ELF, kjer doseže koncentracijo približno 30 % koncentracije v plazmi, časovno-koncentracijski profil v ELF in plazmi pa je podoben. Avibaktam prodre v podkožno tkivo na mestu okužb kože, pri čemer so koncentracije v tkivu približno enake koncentracijam prostega zdravila v plazmi.

Prodiranje aztreonama skozi nepoškodovano krvno-možgansko pregrado je omejeno, zato je raven aztreonama v likvorju ob odsotnosti vnetja nizka, kadar so meninge vnete, pa so koncentracije v likvorju povečane.

Biotransformacija

Aztreonam se ne presnavlja v veliki meri. Glavni presnovek je neaktiven in nastane z odprtjem betalaktamskega obroča zaradi hidrolize. Podatki o zaznani učinkovini kažejo, da se v obliki tega presnovka izloči približno 10 % odmerka. V preparatih človeških jeter (mikrosomih in hepatocitih) niso opazili presnove avibaktama. Po odmerjanju [¹⁴C]-avibaktama je bila glavna z zdravilom povezana sestavina v človeški plazmi in urinu nespremenjeni avibaktam.

Izločanje

Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) aztreonama in avibaktama po intravenskem dajanju je približno 2 do 3 ure.

Aztreonam se izloča v urin z aktivno tubularno sekrecijo in glomerulno filtracijo. Približno 75 % do 80 % intravenskega ali intramuskularnega odmerka se je pojavilo v urinu. Radioaktivne sestavine v urinu so bile nespremenjeni aztreonam (približno 65 % se ga je pojavilo v 8 urah), neaktivni produkt hidrolize betalaktamskega obroča aztreonama (približno 7 %) in neznani presnovki (približno 3 %). Približno 12 % aztreonama se izloči v blato.

Avibaktam se nespremenjen izloča v urin z izločanjem skozi ledvice s hitrostjo približno 158 ml/min, kar kaže, da poleg glomerulne filtracije poteka tudi aktivna tubularna sekrecija. Odstotek nespremenjenega zdravila, ki se izloča v urin, je bil neodvisen od danega odmerka in je v stanju dinamičnega ravnovesja predstavljal od 83,8 % do 100 % odmerka avibaktama. Manj kot 0,25 % avibaktama se izloči v blato.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetiki aztreonama in avibaktama sta v preučevanem razponu odmerkov (od 1500 mg do 2000 mg aztreonama; od 375 mg do 600 mg avibaktama) približno linearni. Po večkratnih intravenskih infuzijah 1500 mg/500 mg aztreonama-avibaktama, ki so jih dajali vsakih 6 ur največ 11 dni zdravim odraslim z normalnim delovanjem ledvic, niso opazili znatnega kopičenja aztreonama ali avibaktama.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je izločanje aztreonama in avibaktama zmanjšano. Vrednost AUC avibaktama se je v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic (tu opredeljeno kot CrCl > 80 ml/min) pri preskušancih z blago okvaro ledvic (tu opredeljeno kot CrCl od 50 do 79 ml/min), zmerno okvaro ledvic (tu opredeljeno kot CrCl od 30 do 49 ml/min) in hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min, brez potrebe po dializi) povprečno povečala za 2,6-krat, 3,8-krat oziroma 7-krat, pri preskušancih s končno ledvično odpovedjo pa za 19,5-krat. Pri bolnikih z ocenjenim CrCl ≤ 50 ml/min je potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetike avibaktama pri bolnikih s katerokoli stopnjo okvare jeter niso preučevali. Ker se aztreonam in avibaktam ne presnavljata v jetrih v pomembnem obsegu, ni pričakovati, da bi okvara jeter pomembno spremenila sistemski očistek ene ali druge učinkovine.

Starejši bolniki (starost ≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih je povprečni razpolovni čas izločanja aztreonama in avibaktama podaljšan, plazemski očistek pa zmanjšan, kar je skladno s starostnim zmanjšanjem ledvičnega očistka aztreonama in avibaktama.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike aztreonama-avibaktama pri pediatričnih bolnikih niso ocenili.

Spol, rasa in telesna masa

Spol ali rasa ne vplivata pomembno na farmakokinetiko aztreonama-avibaktama. V populacijski farmakokinetični analizi aztreonama-avibaktama niso ugotovili klinično pomembnih razlik v izpostavljenostih pri odraslih bolnikih z indeksom telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ v primerjavi z odraslimi bolniki z ITM $< 30 \text{ kg/m}^2$.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aztreonam

Predklinični podatki o aztreonamu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti z aztreonamom po intravenski poti niso izvedli.

Avibaktam

Predklinični podatki o avibaktamu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti z avibaktamom niso izvedli.

Toksičnost kombinacije aztreonama in avibaktama

Z 28-dnevno toksikološko študijo kombinacije na podganah so pokazali, da avibaktam ne spremeni varnostnega profila aztreonama, če ju dajemo v kombinaciji.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije z aztreonamom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, brejest, razvoj zarodka/ploda, kotenje ali postnatalni razvoj.

Pri brejih samicah kuncev, ki so prejemale avibaktam v odmerkih 300 in 1000 mg/kg/dan, so ugotovili z odmerkom povezano zmanjšanje povprečne telesne mase plodov in zapozneno osifikacijo, kar je lahko povezano s toksičnostjo za mater. Ravni izpostavljenosti v plazmi pri NOAEL za mater in plod (100 mg/kg/dan) kažejo na zmerno do nizko mejo varnosti.

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na embriofetalni razvoj ali plodnost. Po dajanju avibaktama ves čas brejosti in laktacije pri podganah ni bilo učinkov na preživetje, rast ali razvoj mladičev, pri manj kot 10 % podganjih mladičev pa je pri izpostavljenostih mater, ki so bile večje ali enake približno 2,8-kratniku terapevtskih izpostavljenosti pri človeku, prišlo do povečane incidence razširjenih ledvičnih mehov in sečevodov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Suh prašek

2 leti

Po rekonstituciji:

Rekonstituirano vialo je treba uporabiti v 30 minutah za pripravo infuzijske vrečke ali osnovne raztopine, s katero dovedemo ustrezen odmerek ATM-AVI za intravensko infundiranje.

Po redčenju

Infuzijske vrečke

Če intravensko raztopino pripravimo z (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata, sta kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato do 12 ur pri največ 30 °C.

Če intravensko raztopino pripravimo s (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje, sta kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato do 6 ur pri največ 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in ne smejo presegati tistih, ki so navedeni zgoraj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 ml steklena viala (iz stekla tipa I), zaprta z gumijastim (klorobutilnim) zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Prašek je treba rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije, nastali koncentrat pa nato takoj razredčiti pred uporabo. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do rumena raztopina, ki ne vsebuje vidnih delcev.

Za pripravo raztopine in dajanje je treba uporabiti standardne aseptične tehnike. Odmerke je treba pripraviti v primerno veliki infuzijski vrečki.

Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev.

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

Skupni časovni interval med začetkom rekonstitucije in koncem priprave intravenske infuzije ne sme presegati 30 minut.

Zdravilo Emblaveo (aztreonam/avibaktam) je kombinirano zdravilo; ena viala vsebuje 1,5 g aztreonama in 0,5 g avibaktama v nespremenljivem razmerju 3 : 1.

Navodila za pripravo odmerkov za odrasle v INFUZIJSKI VREČKI:

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo 1,5–40 mg/ml **aztreonama** in 0,50–13,3 mg/ml **avibaktama**. Pred začetkom teh korakov je treba opraviti vse izračune.

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (131,2 mg/ml aztreonama in 43,7 mg/ml avibaktama)**:
 - a) Vstavite iglo skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvlecite iglo in nežno pretresite vialo, da bo nastala bistra, brezbarvna do rumena raztopina, ki ne bo vsebovala vidnih delcev.
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje (končna koncentracija mora biti **1,5–40 mg/ml aztreonama** in **0,50–13,3 mg/ml avibaktama**):
 Infuzijska vrečka: Rekonstituirano raztopino nadalje razredčite, tako da ustrezno izračunan volumen rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko vrečko, ki vsebuje karkoli od naslednjega: (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata.

Glejte preglednico 4 spodaj.

Preglednica 4. Priprava odmerkov zdravila Emblaveo za odrasle v INFUZIJSKI VREČKI

Skupni odmerek (aztreonam/avibaktam)	Volumen, ki ga izvlečemo iz rekonstituirane viala oz. vial	Končni volumen po redčenju v infuzijski vrečki ^{a, b}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	od 50 ml do 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	od 50 ml do 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	od 50 ml do 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	od 50 ml do 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	od 50 ml do 250 ml
Vsi drugi odmerki	volumen (ml), izračunan na podlagi potrebnega odmerka: odmerek (mg aztreonama) ÷ 131,2 mg/ml aztreonama ali odmerek (mg avibaktama) ÷ 43,7 mg/ml avibaktama	volumen (ml) bo odvisen od razpoložljivih velikosti infuzijskih vrečk in zelene končne koncentracije (biti mora 1,5–40 mg/ml aztreonama in 0,50–13,3 mg/ml avibaktama)

- a Pri infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata, razredčite do končne koncentracije aztreonama 1,5–40 mg/ml (končna koncentracija avibaktama 0,50–13,3 mg/ml) za stabilnost med uporabo do 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato do 12 ur pri največ 30 °C.
- b Pri infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje, razredčite do končne koncentracije aztreonama 1,5–40 mg/ml (končna koncentracija avibaktama 0,50–13,3 mg/ml) za stabilnost med uporabo do 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C in nato do 6 ur pri največ 30 °C.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1808/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
aztreonam/avibaktam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1,5 g aztreonama in natrijev avibaktamat v količini, ki ustreza 0,5 g avibaktama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje arginin in natrij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju
viala za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za rok uporabnosti rekonstituiranega in razredčenega zdravila preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1808/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prašek za koncentrat
aztreonam/avibaktam
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje aztreonam/avibaktam

Preden prejmete zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Emblaveo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Emblaveo
3. Kako uporabljati zdravilo Emblaveo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Emblaveo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Emblaveo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Emblaveo

Zdravilo Emblaveo je antibiotik, ki vsebuje dve učinkovini, aztreonam in avibaktam.

- Aztreonam spada v skupino antibiotikov, imenovanih "monobaktami". Uniči lahko določene vrste bakterij (tako imenovane gramnegativne bakterije).
- Avibaktam je "zaviralec betalaktamaze", ki aztreonamu pomaga uničiti določene bakterije, ki jih sam ne more uničiti.

Za kaj uporabljamo zdravilo Emblaveo

Zdravilo Emblaveo uporabljamo pri odraslih za zdravljenje:

- zapletenih bakterijskih okužb trebuha (želodca in črevesja), kadar se okužba razširi v trebušno votlino (prostor v trebuhu),
- bolnišnične pljučnice (bakterijska okužba pljuč, ki jo dobimo v bolnišnicah), vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja (pljučnica, ki se pojavi pri bolnikih, ki dihanje s pomočjo naprave, imenovane respirator),
- zapletenih (ki jih je težko zdraviti, ker so se razširile na druge dele telesa ali ker ima bolnik druge bolezni) okužb sečil, vključno s pielonefritisom (okužba ledvic),
- okužb z gramnegativnimi bakterijami, ki jih drugi antibiotiki morda ne morejo uničiti.

2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Emblaveo

Zdravila Emblaveo ne smete prejeti, če:

- ste alergični na aztreonam, avibaktam ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- ste kdaj imeli hudo alergijsko reakcijo (otekanje obraza, dlani, stopal, ustnic, jezika ali grla; ali oteženo požiranje ali dihanje; ali huda kožna reakcija) na druge antibiotike, ki spadajo v skupino penicilinov, cefalosporinov ali karbapenemov.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Emblaveo se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli kakršnokoli alergijsko reakcijo (tudi če samo kožni izpuščaj) na druge antibiotike. Znaki alergijske reakcije vključujejo srbenje, izpuščaj na koži ali oteženo dihanje;

- če imate težave z ledvicami ali jemljete zdravila, ki vplivajo na delovanje ledvic, kot so drugi antibiotiki, znani kot aminoglikozidi (streptomycin, neomicin, gentamicin). Če imate poslabšano delovanje ledvic, vam lahko zdravnik da manjši odmerek zdravila Emblaveo in bo morda med zdravljenjem opravljal redne krvne preiskave za preverjanje delovanja ledvic. Poleg tega pri vas lahko obstaja tudi večje tveganje za pojav resnih neželenih učinkov, ki vplivajo na živčni sistem, kot je encefalopatija (možganska bolezen, ki jo lahko povzročijo bolezen, poškodba, zdravila ali kemikalije) zaradi povečanih ravni zdravila Emblaveo v krvi, če ne zmanjšamo odmerka. Simptomi encefalopatije vključujejo zmedenost, epileptične napade in spremenjeno duševno delovanje (glejte poglavje 3: Če ste uporabili večji odmerek zdravila Emblaveo, kot bi smeli);
- če imate kakršnekoli težave z jetri. Zdravnik bo med zdravljenjem morda opravljal redne krvne preiskave za preverjanje delovanja jeter, saj so pri zdravlilu Emblaveo opazili zvečanje vrednosti jetrnih encimov;
- če jemljete zdravila, znana kot antikoagulant (zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi). Zdravilo Emblaveo lahko vpliva na strjevanje krvi. Zdravnik bo spremljal ravni v vaši krvi, da bo lahko preveril, ali je treba med zdravljenjem z zdravilom Emblaveo spremeniti vaš odmerek antikoagulant.

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam po začetku zdravljenja z zdravilom Emblaveo pojavi kaj od naštetega:

- huda, dolgotrajna ali krvava driska. To je lahko znak vnetja debelega črevesja. Morda bo treba začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Emblaveo in začeti specifično zdravljenje za drisko (glejte poglavje 4: Možni neželeni učinki);
- druge okužbe. Obstaja majhna možnost, da se vam med zdravljenjem z zdravilom Emblaveo ali po njem pojavi drugačna okužba, ki jo povzročajo druge bakterije.

Laboratorijske preiskave

Če boste morali opraviti kakršnekoli preiskave, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Emblaveo. Lahko se namreč zgodi, da boste imeli nenormalen izvid preiskave, imenovane direktni ali indirektni Coombsov test. S to preiskavo se določajo protitelesa, ki delujejo proti vašim lastnim rdečim krvničkam.

Otroci in mladostniki

Zdravila Emblaveo se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let. Ni namreč znano, ali je uporaba tega zdravila pri tej starostni skupini varna.

Druga zdravila in zdravilo Emblaveo

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo.

Pred uporabo zdravila Emblaveo se posvetujte z zdravnikom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravilo proti protinu, imenovano probenecid.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

To zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku. Med nosečnostjo ga lahko uporabljamo samo, če zdravnik presodi, da je potrebno, in samo, če prednosti za mater odtehtajo tveganje za otroka.

To zdravilo lahko prehaja v materino mleko. Če dojite, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja s tem zdravilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Emblaveo lahko povzroči neželene učinke, kot je omotica, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Ne vozite, uporabljajte orodij ali upravljajte strojev, če se vam

pojavijo neželeni učinki, kot je omotica (glejte poglavje 4: Možni neželeni učinki).

Zdravilo Emblaveo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje približno 44,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 2,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Emblaveo

Zdravilo Emblaveo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra.

Koliko zdravila uporabiti

Zdravilo Emblaveo dajemo kot kapalno infuzijo neposredno v veno ('intravenska infuzija'). Običajni odmerek je ena viala (ki vsebuje 1,5 g aztreonama in 0,5 g avibaktama) vsakih 6 ur. Prvi odmerek je večji (2 g aztreonama in 0,67 g avibaktama). Infuzija traja 3 ure. Zdravljenje običajno traja od 5 do 14 dni, odvisno od vrste okužbe, ki jo imate, in vašega odziva na zdravilo.

Osebe, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek in podaljšal razmak med odmerki. Zdravilo Emblaveo se namreč izloča iz telesa skozi ledvice. Če imate poslabšano delovanje ledvic, bodo ravni zdravila Emblaveo v vaši krvi morda povečane.

Če vam dajo večji odmerek zdravila Emblaveo, kot bi vam ga smeli

Zdravilo Emblaveo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra, zato ni verjetno, da bi dobili preveč tega zdravila. Toda če imate neželene učinke, ali če menite, da ste dobili preveč zdravila Emblaveo, to nemudoma povejte zdravniku ali medicinski sestri. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi zmedenost, spremenjeno duševno delovanje, težave s premikanjem ali epileptični napad.

Če ste izpustili odmerek zdravila Emblaveo

Če menite, da ste izpustili odmerek, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite kateregakoli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- otekanje obraza, ustnic, oči, jezika in/ali grla, koprivnica in pridruženo oteženo požiranje ali dihanje. To so lahko znaki alergijske reakcije ali angioedema, ki sta lahko življenjsko ogrožajoča;
- huda, dolgotrajna ali krvava driska (ki je lahko povezana z bolečinami v želodcu ali vročino). To se lahko pojavi med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem ter je lahko znak resnega vnetja črevesja. Če pride do tega, ne jemljite zdravil, ki ustavijo ali upočasnijo premikanje črevesja;
- nenaden pojav hudega izpuščaja ali mehurjev ali luščenje kože, kar lahko spremlja visoka vročina ali bolečine v sklepih (to so lahko znaki resnejših zdravstvenih stanj, kot so toksična epidermalna nekroliza, ekfoliativni dermatitis, multiformni eritem).

Ti resni neželeni učinki so občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite kateregakoli od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvničk – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- spremenjeno število nekaterih vrst krvnih celic (imenovanih "krvne ploščice") – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- zmedenost
- omotica
- driska
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- bolečina v želodcu
- zvečanje vrednosti določenih jetrnih encimov – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- izpuščaj
- vnetje vene
- vnetje vene, povezano s krvnim strdkom
- bolečina ali otekanje na mestu injiciranja
- vročina

Občasni: (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečanje števila določenih vrst belih krvnih celic (imenovanih "eozinofilci" in "levkociti") – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- težave zaspati in ohranjati spanec
- encefalopatija (stanje, ki prizadene možgane ter povzroči spremenjeno duševno stanje in zmedenost)
- glavobol
- zmanjšan občutek za dotik, bolečino in temperaturo v ustih
- motnje okušanja
- dodatni srčni utripi
- krvavitev
- znižan krvni tlak
- pordelost obraza
- čezmerno krčenje mišic dihalnih poti, kar povzroča oteženo dihanje
- krvavitev iz želodca
- razjede v ustih
- zvečanje ravni nekaterih snovi v krvi (gama-glutamilttransferaza, alkalna fosfataza v krvi, kreatinin)
- srbenje
- škrlatne lise, kot so modrice, majhne rdeče pike
- čezmerno znojenje
- bolečine v prsnem košu
- oslabelost

Redki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- glivične okužbe nožnice
- nizke ravni krvnih celic (pancitopenija)
- pomembno zmanjšanje števila vrste belih krvnih celic (imenovanih "nevtrofilci"), ki se bojujejo proti okužbam – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- podaljšanje časa, ki je potreben, da ureznina preneha krvaveti
- spontan pojav modric
- nenormalen izvid preiskave, ki jo imenujemo direktni ali indirektni Coombsov test. S to preiskavo se določajo protitelesa, ki delujejo proti vašim lastnim rdečim krvničkam
- epileptični napad
- občutki, kot so odrevenelost, mravljinčenje, zbadanje
- dvojni vid
- vrtoglavica
- zvenenje ali brnenje v ušesih

- oteženo dihanje
- nenormalni zvoki pri dihanju (piskajoče dihanje)
- kihanje
- zamašen nos
- slab zadah
- vnetje jeter
- porumenelost kože in oči
- bolečine v mišicah
- občutljivost dojk
- splošno slabo počutje

Neznana pogostnost: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- superinfekcija (nova okužba, ki se pojavi po zdravljenju trenutne okužbe)

Pri drugih tovrstnih zdravilih so opazili **nenadno bolečino v prsnem košu**, ki je lahko znak potencialno resne alergijske reakcije, imenovane Kounisov sindrom. Če pride do tega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Emblaveo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Emblaveo

- Učinkovini sta aztreonam in avibaktam. Ena viala vsebuje 1,5 g aztreonama in natrijev avibaktamat v količini, ki ustreza 0,5 g avibaktama (glejte poglavje 2: Zdravilo Emblaveo vsebuje natrij).
- Druga sestavina zdravila je arginin.

Izgled zdravila Emblaveo in vsebina pakiranja

Zdravilo Emblaveo je bel do rahlo rumen prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v stekleni viali z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom. Na voljo je v pakiranjih po 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred predpisovanjem preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili, razen z (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata, kot je navedeno zgoraj.

Prašek je treba rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije, nastali koncentrat pa nato takoj pred uporabo razredčiti. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do rumena raztopina, ki ne vsebuje vidnih delcev.

Zdravilo Emblaveo (aztreonam/avibaktam) je kombinirano zdravilo; ena viala vsebuje 1,5 g aztreonama in 0,5 g avibaktama v nespremenljivem razmerju 3 : 1.

Za pripravo raztopine in dajanje je treba uporabiti standardne aseptične tehnike. Odmerke je treba pripraviti v primerno veliki infuzijski vrečki.

Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev.

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

Skupni časovni interval med začetkom rekonstitucije in koncem priprave intravenske infuzije ne sme presegati 30 minut.

Navodila za pripravo odmerkov za odrasle v INFUZIJSKI VREČKI:

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo 1,5–40 mg/ml **aztreonama** in 0,50–13,3 mg/ml **avibaktama**. Pred začetkom teh korakov je treba opraviti vse izračune.

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (131,2 mg/ml aztreonama in 43,7 mg/ml avibaktama)**:
 - a) Vstavite iglo skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvlecite iglo in nežno pretresite vialo, da bo nastala bistra, brezbarvna do rumena raztopina, ki ne bo vsebovala vidnih delcev.
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje (končna koncentracija mora biti **1,5–40 mg/ml aztreonama** in **0,50–13,3 mg/ml avibaktama**):

Infuzijska vrečka: Rekonstituirano raztopino nadalje razredčite, tako da ustrezno izračunan volumen rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko vrečko, ki vsebuje karkoli od naslednjega: (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata.

Glejte preglednico 1 spodaj.

Preglednica 1: Priprava odmerkov zdravila Emblaveo za odrasle v INFUZIJSKI VREČKI

Skupni odmerek (aztreonam/avibaktam)	Volumen, ki ga izvlečemo iz rekonstituirane viala oz. vial	Končni volumen po redčenju v infuzijski vrečki ^{1,2}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	od 50 ml do 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	od 50 ml do 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	od 50 ml do 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	od 50 ml do 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	od 50 ml do 250 ml
Vsi drugi odmerki	volumen (ml), izračunan na podlagi potrebnega odmerka: odmerek (mg aztreonama) ÷ 131,2 mg/ml aztreonama ali odmerek (mg avibaktama) ÷ 43,7 mg/ml avibaktama	volumen (ml) bo odvisen od razpoložljivih velikosti infuzijskih vrečk in želene končne koncentracije (biti mora 1,5–40 mg/ml aztreonama in 0,50–13,3 mg/ml avibaktama)

- 1 Pri infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata, razredčite do končne koncentracije aztreonama 1,5–40 mg/ml (končna koncentracija avibaktama 0,50–13,3 mg/ml) za stabilnost med uporabo do 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato do 12 ur pri največ 30 °C.
- 2 Pri infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje, razredčite do končne koncentracije aztreonama 1,5–40 mg/ml (končna koncentracija avibaktama 0,50 – 13,3 mg/ml) za stabilnost med uporabo do 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato do 6 ur pri največ 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in ne smejo presegati tistih, ki so navedeni zgoraj.

Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.