

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1,5 g aztreonam och avibaktamnatrium motsvarande 0,5 g avibaktam (avibactam).

1 ml lösning innehåller efter beredning 131,2 mg aztreonam och 43,7 mg avibaktam (se avsnitt 6.6).

Hjälpämne med känd effekt:

Emblaveo innehåller cirka 44,6 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vit till svagt gul frystorkad kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Emblaveo är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4. och 5.1):

- komplicerad intraabdominell infektion
- sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni
- komplicerad urinvägsinfektion (cUVI), inklusive pyelonefrit

Emblaveo är även avsett för behandling av infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos vuxna patienter med begränsade behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska tas i beaktande.

4.2 Dosering och administreringsätt

Det rekommenderas att Emblaveo används för att behandla infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos vuxna patienter med begränsade behandlingsalternativ endast efter samråd med läkare som har lämplig erfarenhet av behandling av infektionssjukdomar.

Dosering

Dos för vuxna med uppskattad kreatininclearance (CrCL) på > 50 ml/min

I tabell 1 visas rekommenderad intravenös dos för patienter med en kreatininclearance (CrCL) på > 50 ml/min. En enkel laddningsdos följs av underhållsdoser från och med nästa doseringsintervall.

Tabell 1. Rekommenderad intravenös dos efter typ av infektion hos vuxna patienter med CrCL^a på > 50 ml/min

Typ av infektion	Dos av aztreonam-avibaktam		Infusions-tid	Doserings-intervall	Behandlingstid
	Laddning	Underhåll			
komplicerad intraabdominell infektion ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timmar	Var 6:e timme	5–10 dagar
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilator-associerad pneumoni	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timmar	Var 6:e timme	7–14 dagar
cUVI, inklusive pyelonefrit	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timmar	Var 6:e timme	5–10 dagar
Infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timmar	Var 6:e timme	Behandlingstid i enlighet med infektionsställe och kan pågå i upp till 14 dagar

a Beräknat med Cockcroft-Gault-formeln.

b Ska användas i kombination med metronidazol när anaeroba patogener har bekräftats eller misstänks bidra till infektionsprocessen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen doseringsjustering krävs hos äldre patienter baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen doseringsjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (uppskattad CrCL på > 50 till ≤ 80 ml/min).

I tabell 2 visas rekommenderade dosjusteringar för patienter med en uppskattad kreatininclearance på ≤ 50 ml/min. En enkel laddningsdos följs av underhållsdoser från och med nästa doseringsintervall.

Tabell 2. Rekommenderade doser för patienter med uppskattad CrCL på ≤ 50 ml/min

Uppskattad CrCL (ml/min) ^a	Dos av aztreonam-avibaktam ^b		Infusionstid	Doseringsintervall
	Laddning	Underhåll		
> 30 till ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 timmar	Var 6:e timme
> 15 till ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 timmar	Var 8:e timme
≤ 15 ml/min, vid intermittент hemodialys ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 timmar	Var 12:e timme

a Beräknat med Cockcroft-Gault-formeln.

b Dosrekommendationer baseras på farmakokinetikmodellering och -simulering.

c Både aztreonam och avibaktam avlägsnas genom hemodialys. På dagar då hemodialys utförs ska Emblaveo administreras efter hemodialysbehandlingen.

d Aztreonam-avibaktam ska inte användas hos patienter med CrCL på ≤ 15 ml/min såvida inte hemodialys eller någon annan form av njurersättningsterapi sätts in.

För patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas noggrann övervakning av uppskattad kreatininclearance (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Det finns inte tillräckligt med data för att göra några rekommendationer beträffande doseringsjustering för patienter som genomgår någon annan njurersättningsterapi än hemodialys (t.ex. kontinuerlig veno-

venös hemodiafiltrering eller peritonealdialys). Patienter som får kontinuerlig njurersättningssterapi (CRRT) behöver en högre dos än patienter som står på hemodialys. För patienter som får kontinuerlig njurersättningssterapi ska dosen justeras enligt CRRT-clearance (CLCRRT i ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Ingen doseringsjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Emblaveo för pediatrika patienter < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Emblaveo administreras som en intravenös infusion under 3 timmar.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, allvarlig hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Före behandling ska det fastställas om patienten har en anamnes på överkänslighetsreaktioner mot aztreonam eller andra betalaktamläkemedel. Emblaveo är kontraindicerat hos patienter som har en anamnes på allvarliga överkänslighetsreaktioner mot något betalaktamläkemedel (se avsnitt 4.3). Dessutom ska försiktighet iaktas när aztreonam/avibaktam administreras till patienter med en anamnes på alla övriga typer av överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamläkemedel. Om allvarliga överkänslighetsreaktioner uppstår måste Emblaveo omedelbart sättas ut och adekvata nödåtgärder sättas in.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas noggrann övervakning under behandling med Emblaveo. Aztreonam och avibaktam utsöndras huvudsakligen via njurarna och därför ska dosen minskas utifrån graden av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det har förekommit några rapporter om neurologiska följd tillstånd med aztreonam (t.ex. encefalopati, förvirring, epilepsi, medvetandestörning, rörelsestörningar) hos patienter med nedsatt njurfunktion och i samband med överdos av betalaktam (se avsnitt 4.9).

Samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider) kan ha en negativ effekt på njurfunktionen. CrCL ska övervakas hos patienter med förändringar i njurfunktionen och Emblaveo-dosen ska justeras därefter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Förhöjda leverenzymmer har observerats med Emblaveo (se avsnitt 4.8). För patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas noggrann övervakning under behandling med Emblaveo.

Begränsningar med kliniska data

Användningen av aztreonam-avibaktam för att behandla patienter med komplicerad intraabdominell infektion, sjukhusförvärvad pneumoni (inklusive ventilatorassocierad pneumoni) och cUVI (inklusive pyelonefrit) bygger på erfarenheten av aztreonam som enskilt läkemedel, farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser av aztreonam-avibaktam och begränsade data från den randomiserade kliniska studien av 422 vuxna med komplicerad intraabdominell infektion eller sjukhusförvärvad pneumoni/ventilatorassocierad pneumoni.

Användningen av aztreonam-avibaktam för att behandla infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ bygger på farmakokinetisk/farmakodynamisk analys av aztreonam-avibaktam och begränsade data från den randomiserade kliniska studien av 422 vuxna med komplicerad intraabdominell infektion eller sjukhusförvärvad pneumoni/ventilatorassocierad pneumoni (varav 17 patienter med karbapenemresistenta [meropenemresistenta] organismer behandlades med Emblaveo) och den randomiserade kliniska studien av 15 vuxna (varav 12 patienter behandlades med Emblaveo) med allvarliga infektioner som orsakades av metallobetalaktamasproducerande gramnegativa bakterier (se avsnitt 5.1).

Aktivitetsspektrum för aztreonam-avibaktam

Aztreonam har liten eller ingen aktivitet mot majoriteten av *Acinetobacter* spp., grampositiva organismer och anaerobier (se avsnitt 4.2 och 5.1). Ytterligare antibakteriella läkemedel ska användas när dessa patogener har bekräftats eller misstänks bidra till infektionsprocessen.

Det hämmande spektrumet för avibaktam omfattar många av de enzymer som inaktiverar aztreonam, inklusive betalaktamaser i Ambler-klass A och betalaktamaser i klass C. Avibaktam hämmar inte enzymer i klass B (metallobetalaktamaser) och saknar förmågan att hämma många av enzymerna i klass D. Aztreonam är generellt stabilt mot hydrolys av enzymer i klass B (se avsnitt 5.1).

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides (C.) difficile-associerad diarré (CDAD) och pseudomembranös kolit har rapporterats med aztreonam och kan variera i allvarlighetsgrad från lindrig till livshotande. Denna diagnos ska övervägas för patienter som får diarré under eller efter administreringen av Emblaveo (se avsnitt 4.8). Utsättning av behandlingen med Emblaveo och administrering av specifik behandling för *C. difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges.

Icke-känsliga organismer

Användningen av Emblaveo kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer, vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller att andra lämpliga åtgärder vidtas.

Förlängning av protrombintid/ökad aktivitet från orala antikoagulantia

Förlängning av protrombintid har rapporterats hos patienter som får aztreonam (se avsnitt 4.8). Lämplig uppföljning ska utföras när orala antikoagulantia ordinerar samtidigt. Dosen för orala antikoagulantia kan behöva justeras för att upprätthålla önskad nivå av koagulationshämning.

Interferens med serologisk provtagning

Ett positivt direkt eller indirekt Coombs test (direkt eller indirekt antiglobulintest) kan utvecklas under behandling med aztreonam (se avsnitt 4.8).

Natrium

Detta läkemedel innehåller ungefär 44,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,2 % av

WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Emblaveo kan spädas med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 6.6) och detta ska tas i beaktande i förhållande till den totala mängden natrium från alla källor som administreras till patienten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro är aztreonam och avibaktam substrat till de organiska anjontransportörerna OAT1 och OAT3, vilket kan bidra till det aktiva upptaget från blodet och därmed njurutsöndring. Probenecid (en kraftig OAT-hämmare) hämmar upptaget av avibaktam med 56 % till 70 % *in vitro* och har därför potentialen att förändra elimineringen av avibaktam när dessa administreras samtidigt. Då ingen klinisk studie av interaktionen mellan aztreonam-avibaktam och probenecid har utförts rekommenderas inte samtidig dosering med probenecid.

Aztreonam metaboliseras inte av cytokrom P450-enzym. *In vitro* uppvisade avibaktam ingen signifikant hämning av cytokrom P450-enzym eller någon cytokrom P450-induktion inom det kliniskt relevanta exponeringsintervallet. Avibaktam hämmar inte de viktigaste njur- eller levertransportörerna *in vitro* inom det kliniskt relevanta exponeringsintervallet, och därför anses potentialen för läkemedelsinteraktioner via dessa mekanismer vara låg.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av aztreonam eller avibaktam hos gravida kvinnor. Data från djurstudier med aztreonam tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Data från djurstudier med avibaktam har visat på reproduktionstoxikologiska effekter utan evidens på teratogena effekter (se avsnitt 5.3),

Aztreonam/avibaktam ska endast användas under graviditet när det är tydligt indicerat och endast om nyttan för modern överväger risken för barnet.

Amning

Aztreonam utsöndras i bröstmjölk i koncentrationer som är mindre än 1 % av koncentrationerna i samtidigt erhållet serum från modern. Det är okänt om avibaktam utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med aztreonam/avibaktam efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga från människa om effekten av aztreonam/avibaktam på fertilitet. Data från djurstudier med aztreonam eller avibaktam visar inga skadliga effekter med avseende på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det kan uppstå biverkningar (t.ex. yrsel) som kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna hos patienter som har behandlats med aztreonam/avibaktam (ATM-AVI) var anemi (6,9 %), diarré (6,2 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (6,2 %) och förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (5,2 %).

Tabell över biverkningar

Följande läkemedelsbiverkningar har rapporterats med aztreonam som enskilt läkemedel och/eller identifierats under kliniska fas 2- och fas 3-prövningar med Emblaveo (N = 305).

Läkemedelsbiverkningarna som anges i tabellen nedan redovisas per organsystem och frekvenskategori, vilket definieras enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Frekvens av läkemedelsbiverkningar presenterade efter organsystem

Organsystem	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Vulvovaginal kandidos Vaginal infektion	Superinfektion
Blodet och lymfsystemet	Anemi Trombocytos Trombocytopeni	Förhöjt eosinofilantal Leukocytos	Pancytopeni Neutropeni Förlängd protrombintid Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid Positivt Coombs test Positivt direkt Coombs test Positivt indirekt Coombs test	
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion Överkänslighet mot läkemedel		
Psykiatriska tillstånd	Förvirring	Insomni		

Tabell 3. Frekvens av läkemedelsbiverkningar presenterade efter organsystem

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifer nervsystemet	Yrsel	Encefalopati Huvudvärk Oral hypoestesi Dysgeusi	Krampanfall Parestesi	
Ögon			Diplopi	
Öron och balansorgan			Vertigo Tinnitus	
Hjärtat		Extrasystolier		
Blodkärl		Blödning Hypotoni Rodnad		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm	Dyspné Väsande andning Nysningar Nästäppa	
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Kräkningar Buksmärta	<i>Clostridium difficile</i> -kolit Gastrointestinal blödning Munsår	Pseudo-membranös kolit Dålig andedräkt	
Lever och gallvägar	Förhöjt aspartatamino-transferas Förhöjt alaninamino-transferas Förhöjda transaminaser	Förhöjt gammaglutamyl-transferas Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	Hepatit Gulsot	
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Angioödem Toxisk epidermal nekrolys Exfoliativ dermatit		

Tabell 3. Frekvens av läkemedelsbiverkningar presenterade efter organsystem

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Erythema multiforme Purpura Urtikaria Petekier Pruritus Hyperhidros		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi	
Njurar och urinvägar		Förhöjt kreatinin i blodet		
Reproduktionsor- gan och bröstkörtel			Ömma bröst	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Flebit Tromboflebit Extravasering vid infusionsstället Smärta vid injektionsstället Feber	Obehag i bröstet Asteni	Allmän sjukdomskänsla	

Kounis syndrom

Akut koronart syndrom associerat med en allergisk reaktion (Kounis syndrom) har rapporterats för andra betalaktamantibiotika.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka encefalopati, förvirring, epilepsi, medvetandestörning och rörelsestörningar, i synnerhet för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Vid behov kan aztreonam och avibaktam delvis avlägsnas genom hemodialys.

Under en hemodialysbehandling på 4 timmar avlägsnas 38 % av aztreonamdosen och 55 % av avibaktamdosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella betalaktamer, monobaktamer, ATC-kod: J01DF51

Verkningsmekanism

Aztreonam hämmar syntesen i bakteriernas peptidoglykancellvägg efter bindning till penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till att bakteriernas celler lyseras och dör. Aztreonam är generellt stabilt mot hydrolys av enzymer i klass B (metallobetalaktamaser).

Avibaktam är en icke-betalaktam betalaktamashämmare som verkar genom att bilda en kovalent addukt med enzymet som är stabil för hydrolys. Avibaktam hämmar betalaktamaser i både Ambler klass A och klass C och vissa enzymer i klass D, inklusive betalaktamas med utvidgat spektrum (ESBL), *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemas (KPC) och OXA-48-karbapenemas, och AmpC-enzym. Avibaktam hämmar inte enzymer i klass B och kan inte hämma flertalet enzymer i klass D.

Resistens

Bakteriella resistensmekanismer som potentiellt kan påverka aztreonam-avibaktam inkluderar betalaktamasenzymer som är refraktära mot hämning av avibaktam och som kan hydrolysera aztreonam, muterade eller förvärvade PBP, minskad yttermembranpermeabilitet för någon av föreningarna och aktiv efflux av endera förening.

Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibakteriella medel

Ingen synergism eller antagonism påvisades i *in vitro*-studier med läkemedelskombinationer av aztreonam-avibaktam och amikacin, ciprofloxacin, kolistin, daptomycin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, metronidazol, tigecyklin, tobramycin och vankomycin.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för aztreonam/avibaktam och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Aztreonams antimikrobiella aktivitet mot specifika patogener har visat sig bäst korrelera med den procentuella tiden som den fria läkemedelskoncentrationen överstiger den minsta hämmande koncentrationen för aztreonam-avibaktam över dosintervallet ($\%fT > MIC$ av aztreonam-avibaktam). För avibaktam är det farmakokinetiska/farmakodynamiska (FK-FD) indexet den procentuella tiden som den fria läkemedelskoncentrationen överstiger en tröskelkoncentration över dosintervallet ($\%fT > C_T$).

Antibakteriell aktivitet mot specifika patogener

In vitro-studier tyder på att följande patogener kan vara känsliga för aztreonam-avibaktam vid avsaknad av förvärvade resistensmekanismer:

Aeroba gramnegativa organismer

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

In vitro-studier tyder på att följande species inte är känsliga för aztreonam-avibaktam:

- *Acinetobacter* spp.
- Aeroba grampositiva organismer
- Anaeroba organismer

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Emblaveo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av infektioner orsakade av gramnegativa bakterier hos patienter med begränsade behandlingsalternativ (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän introduktion

Det geometriska medelvärdet (CV%) för den maximala plasmakoncentration vid steady-state ($C_{max,ss}$) och arean under koncentration-tidkurvan under 24 timmar ($AUC_{24,ss}$) för aztreonam och avibaktam hos fas 3-patienter med normal njurfunktion ($n = 127$) efter flera 3-timmarsinfusioner av 1,5 g aztreonam/0,5 g avibaktam administrerat var 6:e timme var 54,2 mg/l (40,8) respektive 11,0 mg/l (44,9) och 833 mg*h/l (45,8) respektive 161 mg*h/l (47,5). Farmakokinetiska parametrar för aztreonam och avibaktam efter administrering av enkla och multipla doser av aztreonam-avibaktam i kombination liknande dem som fastställdes när aztreonam eller avibaktam administrerades som enda läkemedel.

Distribution

Den humana proteinbindningen för avibaktam och aztreonam är koncentrationsoberoende och låg, cirka 8 % respektive 38 %. Steady-state-volymerna för distribution av aztreonam och avibaktam var jämförbara, omkring 20 l respektive 24 l, hos patienter med komplicerade intraabdominella infektioner efter multipla doser av 1,5 g/0,5 g aztreonam-avibaktam var 6:e timme som infunderats under 3 timmar.

Aztreonam passerar placenta och utsöndras i bröstmjolk.

Aztreonams penetration in i pulmonell epitelväska har inte studerats kliniskt. Ett genomsnittligt förhållande mellan koncentration i bronkialsekret och koncentration i serum på 21 % till 60 % har

rapporterats hos intuberade patienter efter 2 till 8 timmar efter en intravenös enkeldos av 2 g aztreonam.

Avibaktam penetrerar human bronkial epitelvätska med koncentrationer runt 30 % av koncentrationerna i plasma och koncentrationstidsprofilerna är liknande för epitelvätska och plasma. Avibaktam penetrerar subkutan vävnad vid platsen för hudinfektioner, där vävnadskoncentrationerna är ungefär samma som de fria läkemedelskoncentrationerna i plasma.

Aztreonams penetration genom den intakta blod-hjärnbarriären är begränsad, vilket leder till låga nivåer av aztreonam i cerebrospinalvätska (CSV) när ingen inflammation föreligger. Koncentrationerna i CSV ökar dock när meningerna är inflammerade.

Metabolism

Aztreonam metaboliseras inte i stor utsträckning. Huvudmetaboliten är inaktiv och bildas genom att betalaktamringen öppnas på grund av hydrolysis. Elimineringsdata visar att runt 10 % av dosen utsöndras som denna metabolit. Ingen metabolism av avibaktam observerades i humana leverpreparationer (mikrosomer och hepatocyter). Oförändrad avibaktam var den huvudsakliga läkemedelsrelaterade komponenten i human plasma och urin efter dosering med [¹⁴C]-avibaktam.

Eliminering

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för både aztreonam och avibaktam är ungefär 2 till 3 timmar efter intravenös administrering.

Aztreonam utsöndras i urin via aktiv tubulär utsöndring och glomerulär filtrering. Ungefär 75 % till 80 % av en intravenös eller intramuskulär dos återfanns i urinen. Komponenterna för radioaktivitet i urin var oförändrat aztreonam (ungefär 65 % återfanns inom 8 timmar), hydrolysisprodukten, den inaktiva betalaktamringen, från aztreonam (ungefär 7 %) och okända metaboliter (ungefär 3 %). Ungefär 12 % av aztreonam utsöndras i avföring.

Avibaktam utsöndras oförändrat i urinen med en renal clearance på ungefär 158 ml/min, vilket tyder på aktiv tubulär utsöndring utöver glomerulär filtrering. Procentandelen oförändrat läkemedel som utsöndrats i urinen var oberoende av den administrerade dosen och stod för 83,8 % till 100 % av avibaktamdosen vid steady-state. Mindre än 0,25 % av avibaktam utsöndras i avföring.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för både aztreonam och avibaktam är nästan linjär under det studerade dosintervallet (1 500 mg till 2 000 mg aztreonam, 375 mg till 600 mg avibaktam). Ingen märkbar ackumulering av aztreonam eller avibaktam observerades efter multipla intravenösa infusioner med 1 500 mg/500 mg aztreonam-avibaktam som administrerades var 6:e timme i upp till 11 dagar hos friska vuxna med normal njurfunktion.

Specifika populationer

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av aztreonam och avibaktam är lägre hos patienter med nedsatt njurfunktion. De genomsnittliga ökningarna av AUC för avibaktam är 2,6-faldiga, 3,8-faldiga, 7-faldiga respektive 19,5-faldiga hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (vilket här definieras som CrCL på 50 till 79 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (vilket här definieras som CrCL på 30 till 49 ml/min), svårt nedsatt njurfunktion (CrCL på < 30 ml/min, ingen dialys krävs) och njursvikt i terminalfas, jämfört med patienter med normal njurfunktion (vilket här definieras som CrCL på > 80 ml/min). Dosjustering krävs för patienter med en uppskattad CrCL på ≤ 50 ml/min, se avsnitt 4.2

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för avibaktam hos patienter som har nedsatt leverfunktion oavsett grad har inte studerats. Eftersom aztreonam och avibaktam inte förefaller genomgå någon betydande hepatisk metabolism förväntas inte systemisk clearance för någon av dessa aktiva substanser ändras signifikant vid nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Medelvärde för både aztreonams och avibaktams halveringstid ökar och plasmaclearance minskar hos äldre, vilket överensstämmer med åldersrelaterad minskning av renal clearance av aztreonam och avibaktam.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för aztreonam-avibaktam har inte utvärderats hos pediatriska patienter.

Kön, etniskt ursprung och kroppsvikt

Farmakokinetiken för aztreonam-avibaktam påverkas inte nämnvärt av kön eller etniskt ursprung. I en populationsfarmakokinetisk analys av aztreonam-avibaktam observerades inga kliniskt relevanta skillnader i exponering hos vuxna patienter med kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m² jämfört med vuxna patienter med BMI < 30 kg/m².

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aztreonam

Gångse studier av aztreonam avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med aztreonam via intravenös administrering.

Avibaktam

Gångse studier av avibaktam avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med avibaktam.

Toxicitet för aztreonam och avibaktam i kombination

En 28 dagar lång toxikologisk studie av denna kombination på råttor tydde på att avibaktam inte påverkade aztreonams säkerhetsprofil när dessa läkemedel ges i kombination.

Reproduktionstoxicitet

Data från djurstudier med aztreonam visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på fertilitet, graviditet, embryofetal utveckling, födande eller postnatal utveckling.

I dräktiga kaniner som fick avibaktam 300 och 1 000 mg/kg/dag sågs en dosrelaterad minskning av medelfostervikten och en försening i förbening av skelettet, vilket kan ha ett samband med maternell toxicitet. Plasmaexponeringsnivåer vid NOAEL (100 mg/kg/dag) för moder och foster tyder på måttliga till låga säkerhetsmarginaler.

Hos råttor observerades inga skadliga effekter på embryofetal utveckling eller fertilitet. När råttor fick avibaktam administrerat under graviditeten och digivningen observerades inga effekter på överlevnad, tillväxt eller utveckling hos ungarna. En ökad incidens av utvidgat njurbäcken och utvidgade urinvägar observerades dock hos mindre än 10 % av rättungarna vid en maternell exponering som var större än eller lika med cirka 2,8 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Arginin

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Torrt pulver

2 år.

Efter beredning

Den beredda injektionsflaskan ska användas inom 30 minuter för förberedelse av infusionspåsen eller stamlösningen som ger lämplig dos av ATM-AVI för intravenös infusion.

Efter spädning

Infusionspåsar

Om den intravenösa lösningen förbereds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller Ringers laktatlösning har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats i 24 timmar vid 2 °C–8 °C, följt av upp till 12 timmar vid högst 30 °C.

Om den intravenösa lösningen förbereds med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats i 24 timmar vid 2 °C–8 °C, följt av upp till 6 timmar vid högst 30 °C.

Sett ur en mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredning och spädning har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och ska inte överskrida det som anges ovan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml-injektionsflaska av glas (typ I) som är stängd med en gummipropp (klorobutyl) och aluminiumförsegling med flip off-lock.

Läkemedlet levereras i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret måste beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor och det resulterande koncentratet måste omedelbart spädas före användning. Den beredda lösningen är en klar, färglös till gul lösning och är fri från synliga partiklar.

Aseptiska standardtekniker ska användas för att förbereda och administrera lösningen. Doserna måste förberedas i en infusionspåse av lämplig storlek.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt beträffande partiklar före administrering.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Det totala tidsintervallet från att beredningen påbörjas till dess att den intravenösa infusionen är färdigberedd får inte överskrida 30 minuter.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) är ett kombinationsläkemedel, och varje injektionsflaska innehåller 1,5 g aztreonam och 0,5 g avibaktam i ett fast förhållande på 3:1.

Anvisningar till förberedning av vuxendoser i INFUSIONSPÅSE:

OBS! Följande procedur beskriver de steg som krävs för att förbereda en infusionslösning med en slutlig koncentration av 1,5-40 mg/ml **aztreonam** och 0,50–13,3 mg/ml **avibaktam**. Alla beräkningar ska vara slutförda innan dessa steg påbörjas.

1. Förbered den **beredda lösningen (131,2 mg/ml aztreonam och 43,7 mg/ml avibaktam)**:
 - a) För in nålen genom injektionsflaskans förslutning och injicera 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.
 - b) Dra ut nålen och skaka injektionsflaskan försiktigt för att få en klar, färglös till gul lösning som är fri från synliga partiklar.
2. Förbered den **slutliga lösningen** för infusion (den slutliga koncentrationen måste vara **1,5–40 mg/ml aztreonam och 0,50–13,3 mg/ml avibaktam**):
 Infusionspåse: Späd den beredda lösningen ytterligare genom att överföra en lämplig beräknad volym av den beredda lösningen till en infusionspåse som innehåller något av följande: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringers laktatlösning.

Se tabell 4 nedan.

Tabell 4. Förberedelse av Emblaveo för vuxendoser i INFUSIONSPÅSE

Total dos (aztreonam/avibaktam)	Volym att dra upp från en eller flera beredda injektionsflaskor	Slutlig volym efter spädning i infusionspåse ^{a,b}
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml till 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml till 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml till 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml till 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml till 250 ml
Övriga doser	Volymen (ml) beräknas baserat på dosen som behövs: $\text{dos (mg aztreonam)} \div 131,2 \text{ mg/ml aztreonam}$ eller $\text{dos (mg avibaktam)} \div 43,7 \text{ mg/ml avibaktam}$	Volymen (ml) varierar beroende på infusionspåsens storlek och önskad slutlig koncentration (måste vara 1,5-40 mg/ml aztreonam och 0,50-13,3 mg/ml avibaktam).

- a Späd till slutlig koncentration av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (slutlig koncentration av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) för en stabilitet vid användning på upp till 24 timmar vid 2 °C–8 °C, följt av upp till 12 timmar vid högst 30 °C för infusionspåsar som innehåller natriumklorid 9 mg/ml(0,9 %) injektionsvätska, lösning eller Ringers laktatlösning.
- b Späd till slutlig koncentration av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (slutlig koncentration av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) för en stabilitet vid användning på upp till 24 timmar vid 2 °C–8 °C, följt av upp till 6 timmar vid högst 30 °C för infusionspåsar som innehåller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1808/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
aztreonam/avibactam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 1,5 g aztreonam och avibaktamnatrium motsvarande 0,5 g avibaktam

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller arginin och natrium.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning och spädning.
Injektionsflaska för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Läs bipacksedeln för läkemedlets hållbarhet efter beredning och spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1808/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulver till koncentrat
aztreonam/avibactam
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning aztreonam/avibaktam (avibactam)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Emblaveo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Emblaveo
3. Hur Emblaveo används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Emblaveo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Emblaveo är och vad det används för

Vad Emblaveo är

Emblaveo är ett antibiotikum som innehåller de två aktiva substanserna aztreonam och avibaktam.

- Aztreonam tillhör en grupp antibiotika som heter ”monobaktamer”. Den kan döda vissa typer av bakterier (så kallade gramnegativa bakterier).
- Avibaktam är en ”betalaktamashämmare” som hjälper aztreonam att döda vissa bakterier som den inte kan döda själv.

Vad Emblaveo används för

Emblaveo används hos vuxna för att behandla

- komplicerade bakterieinfektioner i buken (magen och tarmarna) där infektionen har spridit sig till bukhålan (utrymmet inuti buken)
- sjukhusförvärd pneumoni (en bakterieinfektion i lungorna som man fått på sjukhus), exempelvis respiratorassocierad pneumoni (lunginflammation som man fått när man legat i respirator, en maskin som hjälper till med andningen)
- komplicerade urinvägsinfektioner (dvs. som är svåra att behandla eftersom infektionen har spridit sig till andra delar av kroppen eller på grund av att man har andra sjukdomar), exempelvis pyelonefrit (infektion i njurarna)
- infektioner orsakade av gramnegativa bakterier och som andra antibiotika kanske inte kan döda.

2. Vad du behöver veta innan du får Emblaveo

Du ska inte få Emblaveo om

- du är allergisk mot aztreonam, avibaktam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du någonsin har haft en allvarlig allergisk reaktion (svullnad av ansiktet, händerna, fötterna, läpparna, tungan eller svalget eller svårigheter att svälja eller andas, eller en allvarlig hudreaktion) mot andra antibiotika som tillhör penicillin-, cefalosporin- eller karbapenemgrupperna.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Emblaveo om

- du någonsin har haft en allergisk reaktion (även om det bara är ett hudutslag) mot andra antibiotika. Tecken på en allergisk reaktion inkluderar klåda, utslag på huden eller svårigheter att andas.
- du har njurproblem eller tar läkemedel som påverkar njurfunktionen, till exempel andra antibiotika som kallas aminoglykosider (streptomycin, neomycin och gentamicin). Om din njurfunktion är nedsatt kan läkaren ge dig en lägre dos av Emblaveo och kan eventuellt vilja ta regelbundna blodprover under behandlingen för att kolla din njurfunktion. Dessutom kan du ha en ökad risk att få allvarliga biverkningar som påverkar nervsystemet, till exempel encefalopati (hjärnpåverkan som kan bero på sjukdom, skador, läkemedel eller kemikalier) på grund av ökade nivåer av Emblaveo i blodet, om inte dosen minskas. Symtom på encefalopati inkluderar förvirring, krampanfall och förändrad mental förmåga (se avsnitt 3: Om du har fått för stor mängd av Emblaveo).
- du har leverproblem. Läkare kan vilja ta regelbundna blodprover under behandlingen för att kolla din lever eftersom ökade leverenzymmer har observerats med Emblaveo
- du tar blodförtunnande läkemedel (läkemedel som hindrar blodet från att koagulera). Emblaveo kan påverka blodkoagulationen. Läkare kommer att följa läkemedelsnivåerna i blodet för att kontrollera om din dos med blodförtunnande läkemedel behöver ändras under behandlingen med Emblaveo.

Tala med läkare efter att du har påbörjat behandling med Emblaveo om du upplever

- svår, långvarig eller blodig diarré. Detta kan vara ett tecken på inflammation i tjocktarmen. Det kan vara nödvändigt att avbryta behandlingen med Emblaveo och börja med specifik behandling för diarrén (se avsnitt 4: Eventuella biverkningar).
- andra infektioner. Det finns en liten risk för att du kan drabbas av en annan infektion som orsakas av en annan bakterie under eller efter behandlingen med Emblaveo.

Laboratorietester

Tala om för läkare att du tar Emblaveo om du ska ta prover. Det ska du göra eftersom du kan få avvikande resultat på ett test som kallas direkt eller indirekt Coombs test. Detta test används för att leta efter antikroppar som angriper de röda blodkropparna.

Barn och ungdomar

Emblaveo ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år. Detta beror på att det inte är känt om läkemedlet är säkert att använda i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Emblaveo

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Prata med läkare innan du använder Emblaveo om du tar något av följande läkemedel:

- ett läkemedel mot gikt som heter probenecid

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn. Det ska endast användas under graviditet om läkaren anser att det är nödvändigt och endast om nyttan för modern överväger risken för barnet.

Detta läkemedel kan passera över till bröstmjölken. Om du ammar måste ett beslut fattas om du ska avbryta amningen eller avstå från behandling med detta läkemedel efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Emblaveo kan orsaka biverkningar, till exempel yrsel, vilket kan påverka din förmåga att köra och använda maskiner. Du ska inte köra eller använd verktyg eller maskiner om du upplever biverkningar, såsom yrsel (se avsnitt 4: Eventuella biverkningar).

Emblaveo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller ungefär 44,6 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 2,2 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Emblaveo används

Emblaveo ges till dig av en läkare eller sjuksköterska.

Hur mycket som ska användas

Emblaveo ges som dropp direkt in i en ven ("intravenös infusion"). Den normala dosen är en injektionsflaska (som innehåller 1,5 g aztreonam och 0,5 g avibaktam) var 6:e timme. Den första dosen är högre (2 g aztreonam och 0,67 g avibaktam). Infusionen pågår i 3 timmar. En behandlingskur varar vanligtvis från 5 till upp till 14 dagar beroende på vilken typ av infektion du har och hur du svarar på behandlingen.

Personer med njurproblem

Om du har njurproblem kan din läkare sänka din dos och utöka tiden mellan doserna. Detta beror på att Emblaveo avlägsnas från kroppen via njurarna. Om njurfunktionen är nedsatt kan nivåerna av Emblaveo i blodet öka.

Om du har fått för stor mängd av Emblaveo

Emblaveo ges till dig av en läkare eller sjuksköterska, så det är osannolikt att du får för stor mängd av detta läkemedel. Om du däremot får biverkningar eller tror att du har fått för mycket Emblaveo ska du omedelbart berätta det för en läkare eller sjuksköterska. Du måste berätta för din läkare om du upplever förvirring, förändrad mental förmåga, problem med att röra dig eller krampanfall.

Om en dos Emblaveo har glömts

Om du tror att du har missat en dos ska du omedelbart berätta det för en läkare eller sjuksköterska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk behandling:

- Svullnad av ansiktet, läppar, ögon, tunga och/eller hals, nässelutslag och svårigheter att svälja eller andas. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion eller angioödem, vilka kan vara livshotande.
- Svår, ihållande eller blodig diarré (som kan vara kopplad till magsmärtor eller feber). Detta kan uppstå under eller efter behandling med antibiotika och kan vara ett tecken på en allvarlig tarminflammation. Om detta händer dig ska du inte ta några läkemedel som stoppar eller saktar ned tarmaktiviteten.
- Plötsligt uppkomna svåra utslag, blåsbildning eller flagnande hud, möjligtvis i kombination med hög feber eller ledsmärta (dessa kan vara tecken på ett allvarligt medicinskt tillstånd som toxisk epidermal nekros, exfoliativ dermatit eller erythema multiforme).

Dessa allvarliga biverkningar är ovanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).

Andra biverkningar

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

Vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Minskat antal röda blodkroppar i blodet – syns i blodprover
- Förändrat antal av vissa typer av blodkroppar (som kallas ”trombocyter”) – syns i blodprover
- Förvirring
- Yrsel
- Diarré
- Illamående eller kräkningar
- Magsmärta
- Ökade nivåer av vissa leverenzymmer – syns i blodprover
- Utslag
- Inflammation i en ven
- Inflammation i en ven i samband med blodpropp
- Smärta eller svullnad på injektionsstället
- Feber

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Ökat antal av vissa typer av vita blodkroppar (som kallas ”eosinofiler” och ”leukocyter”) – syns i blodprover
- Svårt att somna och att fortsätta att sova
- Encefalopati (ett tillstånd som påverkar hjärnan och leder till förändrad mental förmåga och förvirring)
- Huvudvärk
- Minskad känslighet för beröring, smärta och temperatur i munnen
- Smakrubbningar
- Extra hjärtslag
- Blödning
- Sänkt blodtryck
- Ansiktsrodnad
- Överdrivna sammandragningar av luftvägsmuskulaturen som orsakar andningssvårigheter
- Blödning i magen
- Munsår
- Ökade nivåer av vissa ämnen i blodet (gammaglutamyltransferas, alkaliskt fosfat, kreatinin)
- Klåda
- Lila fläckar som blåmärken, små röda prickar
- Kraftig svettning
- Bröstmärta
- Svaghet

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Svampinfektioner i underlivet
- Låga nivåer av blodkroppar (pancytopeni)
- Kraftiga minskningar av antalet vita blodkroppar av den typ som används för att bekämpa infektioner (kallas ”neutrofiler”) – syns i blodprover
- Förlängning av tiden det tar för ett sår att sluta blöda
- Spontana blåmärken
- Avvikande resultat för ett test som kallas direkt eller indirekt Coombs test. Detta test används för att leta efter antikroppar som angriper de röda blodkropparna.
- Krampanfall
- Förnimmelser som domningar, pirningar och stickningar
- Dubbelseende
- En känsla av yrsel
- Ringande eller susande i öronen
- Svårigheter att andas

- Onormala andningsljud (väsande)
- Nysningar
- Nästäppa
- Dålig andedräkt
- Inflammation i levern
- Gulfärgning av hud och ögon
- Muskelsmärta
- Ömma bröst
- Allmän sjukdomskänsla

Har rapporterats: (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Superinfektion (en ny infektion som uppstår efter att du har behandlats för din nuvarande infektion)

Plötslig bröstsmärta, vilket kan vara ett tecken på en potentiellt allvarlig allergisk reaktion som kallas Kounis syndrom, har setts med andra läkemedel av samma typ. Om detta inträffar ska du omedelbart tala med en läkare eller sjuksköterska.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Emblaveo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är aztreonam och avibaktam. Varje injektionsflaska innehåller 1,5 g aztreonam och avibaktamnatrium motsvarande 0,5 g avibaktam (se avsnitt 2: Emblaveo innehåller natrium).
- Övrigt innehållsämne är arginin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Emblaveo är ett vitt till svagt gult pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i injektionsflaska av glas med gummipropp och aluminiumförsegling med flip off-lock. Det är tillgängligt i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgien

Tillverkare

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt! Läs produktresumén före ordination.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringers laktatlösning i enlighet med beskrivningen nedan.

Pulvret måste beredas med sterilt vatten för injektion och det resulterande koncentratet måste omedelbart spädas före användning. Den beredda lösningen är en klar, färglös till gul lösning och är fri från synliga partiklar.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) är ett kombinationsläkemedel, och varje injektionsflaska innehåller 1,5 g aztreonam och 0,5 g avibaktam i ett fast förhållande på 3:1.

Aseptiska standardtekniker ska användas för att förbereda och administrera lösningen. Doserna måste förberedas i en infusionspåse av lämplig storlek.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt beträffande partiklar före administrering.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Det totala tidsintervallet från att beredningen påbörjas till dess att den intravenösa infusionen är färdigberedd får inte överskrida 30 minuter.

Anvisningar till förberedning av vuxendoser i INFUSIONSPÅSE:

OBS! Följande procedur beskriver de steg som krävs för att förbereda en infusionslösning med en slutlig koncentration på 1,5–40 mg/ml **aztreonam** och 0,50–13,3 mg/ml **avibaktam**. Alla beräkningar ska vara slutförda innan dessa steg påbörjas.

- Förbered den **beredda lösningen (131,2 mg/ml aztreonam och 43,7 mg/ml avibaktam)**:
 - För in nålen genom injektionsflaskans förslutning och injicera 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.
 - Dra ut nålen och skaka injektionsflaskan försiktigt för att få en klar, färglös till gul lösning som är fri från synliga partiklar.
- Förbered den **slutliga lösningen** för infusion (den slutliga koncentrationen måste vara **1,5–40 mg/ml aztreonam och 0,50–13,3 mg/ml avibaktam**):

Infusionspåse: Späd den beredda lösningen ytterligare genom att överföra en lämplig beräknad volym av den beredda lösningen till en infusionspåse som innehåller något av följande: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringers laktatlösning.

Se tabell 1 nedan.

Tabell 1: Förberedelse av Emblaveo för vuxendoser i INFUSIONSPÅSE

Total dos (aztreonam/avibaktam)	Volym att dra upp från en eller flera beredda injektionsflaskor	Slutlig volym efter spädning i infusionspåse ^{1,2}
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml till 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml till 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml till 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml till 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml till 250 ml
Övriga doser	Volymen (ml) beräknas baserat på dosen som behövs: dos (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam eller dos (mg avibaktam) ÷ 43,7 mg/ml avibaktam	Volymen (ml) varierar beroende på infusionspåsens storlek och önskad slutlig koncentration (måste vara 1,5-40 mg/ml aztreonam och 0,50-13,3 mg/ml avibaktam).

- Späd till slutlig koncentration av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (slutlig koncentration av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) för en stabilitet vid användning på upp till 24 timmar vid 2 °C–8 °C, följt av upp till 12 timmar vid högst 30 °C för infusionspåsar som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller Ringers laktatlösning.
- Späd till slutlig koncentration av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (slutlig koncentration av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) för en stabilitet vid användning på upp till 24 timmar vid 2 °C–8 °C, följt av upp till 6 timmar vid högst 30 °C för infusionspåsar som innehåller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Sett ur en mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredning och spädning har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och ska inte överskrida det som anges ovan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.