**VEDLEGG I**

# PREPARATOMTALE

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

**2.** **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam (avibactam).

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 131,2 mg aztreonam og 43,7 mg avibaktam (se pkt. 6.6).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Emblaveo inneholder cirka 44,6 mg natrium i hvert hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3.** **LEGEMIDDELFORM**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til lysegult lyofilisat

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

Emblaveo er indisert hos voksne pasienter til behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1):

* komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI)
* sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilator‑assosiert pneumoni (VAP)
* komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), inkludert pyelonefritt

Emblaveo er også indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Anbefalingen er at Emblaveo kun brukes til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter kun etter konsultasjon med lege med egnet erfaring fra behandling av infeksjonssykdommer.

Dosering

*Dosering hos voksne med estimert kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min*

Tabell 1 viser anbefalt intravenøs dose hos pasienter med kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min. Én metningsdose etterfølges av vedlikeholdsdoser som starter ved neste doseringsintervall.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabell 1. Anbefalt intravenøs dose etter infeksjonstype hos voksne pasienter med CrCLa > 50 ml/min** | | | | | |
| **Infeksjonstype** | **Dose med aztreonam‑avibaktam** | | **Infusjonstid** | **Doserings-intervall** | **Varighet av behandling** |
| **Metnings-dose** | **Vedlikeholds-**  **dose** |
| cIAIb | 2 g / 0,67 g | 1,5 g / 0,5 g | 3 timer | Hver 6. time | 5–10 dager |
| HAP, inkludert VAP | 2 g / 0,67 g | 1,5 g / 0,5 g | 3 timer | Hver 6. time | 7–14 dager |
| cUVI, inkludert pyelonefritt | 2 g / 0,67 g | 1,5 g / 0,5 g | 3 timer | Hver 6. time | 5–10 dager |
| Infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter | 2 g / 0,67 g | 1,5 g / 0,5 g | 3 timer | Hver 6. time | Varigheten avhenger av infeksjons-stedet og kan vare i opptil 14 dager. |
| a Beregnet ved hjelp av Cockcroft‑Gault‑formelen.  b Skal brukes i kombinasjon med metronidazol når man vet eller mistenker at anaerobe patogener bidrar til infeksjonsprosessen. | | | | | |

Spesielle populasjoner

*Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter basert på alder (se pkt. 5.2).

*Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (estimert CrCL på > 50 til ≤ 80 ml/min).

Tabell 2 viser de anbefalte dosejusteringene hos pasienter med kreatininclearance ≤ 50 ml/min. Én metningsdose etterfølges av vedlikeholdsdoser som starter ved neste doseringsintervall.

| **Tabell 2. Anbefalte doser for pasienter med estimert CrCL ≤ 50 ml/min** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimert CrCL (ml/min)a** | **Dose med aztreonam‑avibaktamb** | | **Infusjons-tid** | **Doserings-intervall** |
| **Metningsdose** | **Vedlikeholdsdose** |
| > 30 til ≤ 50 | 2 g / 0,67 g | 0,75 g / 0,25 g | 3 timer | Hver 6. time |
| > 15 til ≤ 30 | 1,35 g / 0,45 g | 0,675 g / 0,225 g | 3 timer | Hver 8. time |
| ≤ 15 ml/min, med intermitterende hemodialysec,d | 1 g / 0,33 g | 0,675 g / 0,225 g | 3 timer | Hver 12. time |
| a Beregnet ved hjelp av Cockcroft‑Gault‑formelen.  b Doseanbefalinger er basert på farmakokinetisk modellering og simulering.  c Både aztreonam og avibaktam blir fjernet ved hemodialyse: på hemodialysedagen skal Emblaveo gis etter fullført hemodialyse.  d Aztreonam‑avibaktam skal ikke brukes hos pasienter med CrCL ≤ 15 ml/min med mindre hemodialyse eller annen form for nyreerstattende behandling er igangsatt. | | | | |

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales nøye overvåking av estimert kreatininclearance (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å gi anbefalinger om dosejustering hos pasienter som får annen nyreerstattende behandling enn hemodialyse (f.eks. kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon eller peritonealdialyse). Pasienter som får kontinuerlig nyreerstattende behandling (CRRT) har behov for en høyere dose enn pasienter som får hemodialyse. For pasienter som får kontinuerlig nyreerstattende behandling bør dosen justeres ut fra CRRT clearance (CLCRRT i ml/min).

*Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering kreves hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

*Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Emblaveo hos pediatriske pasienter < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Emblaveo administreres som en intravenøs infusjon over 3 timer.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor ethvert annet betalaktam‑antibiotikum f.eks. penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer).

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Overfølsomhetsreaksjoner

Før behandling bør det fastslås om pasienten tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor aztreonam eller andre betalaktam‑legemidler. Emblaveo er kontraindisert hos pasienter som tidligere har fått en alvorlig overfølsomhetsreaksjon overfor et betalaktam-legemiddel (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved administrering av aztreonam/avibaktam til pasienter med tidligere overfølsomhet overfor andre betalaktam-legemidler. Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal Emblaveo seponeres umiddelbart og tilstrekkelige akuttiltak iverksettes.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det anbefalt å overvåke behandlingen med Emblaveo nøye. Aztreonam og avibaktam elimineres hovedsakelig via nyrene, og dosen bør derfor reduseres i henhold til graden av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Det er rapportert noen tilfeller av nevrologiske sekveler med aztreonam (f.eks. encefalopati, forvirring, epilepsi, bevissthetsforstyrrelser, bevegelsesforstyrrelser) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og i forbindelse med betalaktamoverdose (se pkt. 4.9).

Samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider) kan påvirke nyrefunksjonen negativt. CrCL bør overvåkes hos pasienter med endret nyrefunksjon, og dosen av Emblaveo bør justeres deretter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Forhøyede leverenzymer er observert med Emblaveo (se pkt. 4.8). Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales nøye overvåkning under behandling med Emblaveo.

Begrensninger i de kliniske dataene

Bruken av aztreonam‑avibaktam til behandling av pasienter med cIAI, HAP, inkludert VAP, og cUVI, inkludert pyelonefritt, er basert på erfaring med aztreonam alene, farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser av aztreonam‑avibaktam og på begrensede data fra den randomiserte kliniske studien av 422 voksne med cIAI eller HAP/VAP.

Bruken av aztreonam‑avibaktam til å behandle infeksjoner som skyldes aerobe gramnegative organismer hos pasienter som har begrensede behandlingsalternativer, er basert på farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse for aztreonam‑avibaktam og på begrensede data fra den randomiserte kliniske studien av 422 voksne med cIAI eller HAP/VAP (hvorav 17 pasienter med karbapenemresistente [meropenemresistente] organismer ble behandlet med Emblaveo), og den randomiserte kliniske studien av 15 voksne (hvorav 12 pasienter ble behandlet med Emblaveo) med alvorlige infeksjoner forårsaket av metallo‑beta‑laktamase (MBL)‑produserende gramnegative bakterier (se pkt. 5.1).

Aktivitetsspektrum til aztreonam‑avibaktam

Aztreonam har liten eller ingen effekt på de fleste *Acinetobacter* spp., grampositive organismer og anaerober (se pkt. 4.2 og 5.1). Ytterligere antibakterielle legemidler skal brukes når man vet eller mistenker at disse patogenene bidrar til infeksjonsprosessen.

Avibaktams hemmende spektrum inkluderer mange av enzymene som inaktiverer aztreonam, inkludert beta‑laktamaser i klasse A og beta‑laktamaser i klasse C iht. Ambler‑klassifisering. Avibaktam hemmer ikke klasse B‑enzymer (metallo‑beta‑laktamaser) og klarer ikke å hemme mange av klasse D‑enzymene. Aztreonam er generelt stabilt overfor hydrolyse av klasse B‑enzymer (se pkt. 5.1).

*Clostridioides difficile*‑assosiert diaré

*Clostridioides (C.) difficile*‑assosiert diaré (CDAD) og pseudomembranøs kolitt er rapportert med aztreonam, og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Denne diagnosen bør vurderes hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av Emblaveo (se pkt. 4.8). Det bør vurderes å seponere behandlingen med Emblaveo og gi spesifikk behandling mot *C. difficile*. Legemidler som hemmer peristaltikken, skal ikke gis.

Ikke‑følsomme organismer

Bruk av Emblaveo kan føre til overvekst av ikke‑følsomme organismer, noe som kan kreve avbrudd i behandlingen eller andre egnede tiltak.

Forlengelse av protrombintid / økt aktivitet av orale antikoagulantia

Forlengelse av protrombintid er rapportert hos pasienter som får aztreonam (se pkt. 4.8). Ved samtidig forskrivning av oral antikoagulantia bør det iverksettes egnet overvåking, og det kan være nødvendig å justere dosen for å opprettholde ønsket antikoagulasjonsnivå.

Interferens med serologisk testing

Behandling med aztreonam kan føre til utvikling av en positiv direkte eller indirekte Coombs‑test (direkte eller indirekte antiglobulintest) (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette legemidlet inneholder omtrent 44,6 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,2 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium (RDI) på 2 g for en voksen person.

Emblaveo kan fortynnes med oppløsninger som inneholder natrium (se pkt. 6.6), og dette bør vurderes i forhold til den totale mengden natrium fra alle kilder som administreres til pasienten.

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

*In vitro* er aztreonam og avibaktam substrater for de organiske aniontransportører OAT1 og OAT3 noe som kan bidra til det aktive opptaket fra blodet og påvirker dermed utskillelse via nyrene. Probenecid (en potent OAT‑hemmer) hemmer opptaket av avibaktam med 56 % til 70 % *in vitro*, og har derfor potensialet til å endre eliminasjonen av avibaktam ved samtidig administrering. Siden det ikke er utført en klinisk interaksjonsstudie med aztreonam‑avibaktam og probenecid, frarådes samtidig administrering av probenecid.

Aztreonam metaboliseres ikke av cytokrom P450‑enzymer. Avibaktam viste ingen signifikant hemming av cytokrom P450‑enzymer og ingen induksjon av cytokrom P450 *in vitro* i det klinisk relevante eksponeringsområdet. Avibaktam hemmer ikke de renale eller hepatiske hovedtransportørene *in vitro* i det klinisk relevante eksponeringsområdet, derfor er interaksjonspotensialet via disse mekanismene vurdert som lave.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amming**

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av aztreonam eller avibaktam hos gravide kvinner. Dyrestudier med aztreonam indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier med avibaktam har vist reproduksjonstoksisitet uten bevis for teratogene effekter (se pkt. 5.3).

Aztreonam/avibaktam skal kun brukes ved graviditet når dette er tydelig indisert, og kun dersom nytten for moren er større enn risikoen for barnet.

Amming

Aztreonam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i konsentrasjoner som er mindre enn 1 % av konsentrasjonene fra serum hos mor. Det er ukjent om avibaktam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med aztreonam/avibaktam skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten av avibaktam/aztreonam på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier med aztreonam eller avibaktam indikerer ingen skadelige effekter med tanke på fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det kan oppstå bivirkninger (f.eks. svimmelhet) som kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som oppstod hos pasienter som ble behandlet med aztreonam/avibaktam (ATM‑AVI), var anemi (6,9 %), diaré (6,2 %), økt alaninaminotransferase (ALAT) (6,2 %) og økt aspartataminotransferase (ASAT) (5,2 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert med aztreonam alene og/eller sett i de kliniske fase 2- og fase 3‑studiene med Emblaveo (N = 305).

Bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor, er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| **Tabell 3. Frekvens av bivirkninger av legemiddel etter organklassesystem** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklassesystem** | **Vanlige**  **≥ 1/100 til <1/10** | **Mindre vanlige**  **≥ 1/1 000 til <1/100** | **Sjeldne**  **≥ 1/10 000 til <1/1 000** | **Frekvens ikke kjent**  **(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)** |
| Infeksiøse og parasittære sykdommer |  |  | Vulvovaginal candidiasis  Underlivsinfeksjon | Superinfeksjon |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Anemi  Trombocytose  Trombocytopeni | Økt antall eosinofile celler  Leukocytose | Pancytopeni  Nøytropeni  Forlenget protrombintid  Forlenget aktivert partiell tromboplastintid  Positiv Coombs test  Positiv direkte Coombs test  Positiv indirekte Coombs test |  |
| Forstyrrelser i immunsystemet |  | Anafylaktisk reaksjon  Overfølsomhet for legemidler |  |  |
| Psykiatriske lidelser | Forvirringstilstand | Søvnløshet |  |  |
| Nevrologiske sykdommer | Svimmelhet | Encefalopati  Hodepine  Oral hypoestesi  Dysgeusi | Anfall  Parestesi |  |
| Øyesykdommer |  |  | Diplopi |  |
| Sykdommer i øre og labyrint |  |  | Vertigo  Tinnitus |  |
| Hjertesykdommer |  | Ekstrasystoler |  |  |
| Karsykdommer |  | Blødning  Hypotensjon  Flushing |  |  |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum |  | Bronkospasme | Dyspné  Pipende pust  Nysing  Nesetetthet |  |
| Gastrointestinale sykdommer | Diaré  Kvalme  Oppkast  Abdominale smerter | *Clostridium difficile*-kolitt  Mage-tarm-blødning  Munnsår | Pseudomembranøs kolitt  Dårlig ånde |  |
| Sykdommer i lever og galleveier | Økt aspartat-aminotransferase  Økt alanin-aminotransferase  Økte transaminaser | Økt gamma-glutamyltransferase  Økt alkalisk fosfatase i blod | Hepatitt  Gulsott |  |
| Hud- og underhudssykdommer | Utslett | Angioødem  Toksisk epidermal nekrolyse  Eksfoliativ dermatitt  Erythema multiforme  Purpura  Urtikaria  Petekkier  Pruritus  Hyperhidrose |  |  |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett |  |  | Myalgi |  |
| Sykdommer i nyre og urinveier |  | Økt kreatinin i blod |  |  |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer |  |  | Ømhet i brystene |  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Flebitt  Tromboflebitt  Ekstravasasjon på infusjonsstedet  Smerter på injeksjonsstedet  Pyreksi | Ubehag i brystet  Asteni | Uvelhetsfølelse |  |

Kounis syndrom

Akutt koronarsyndrom forbundet med en allergisk reaksjon (Kounis syndrom) er rapportert med andre betalaktam­antibiotika.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Overdosering kan føre til encefalopati, forvirring, epilepsi, bevissthetsforstyrrelser og bevegelsesforstyrrelser, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Om nødvendig kan aztreonam og avibaktam delvis fjernes ved hemodialyse.

I løpet av en hemodialyseperiode på 4 timer blir 38 % av aztreonamdosen og 55 % av avibaktamdosen fjernet.

**5.** **FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre betalaktamantibakterielle midler, monobaktamer, ATC-kode: J01DF51

Virkningsmekanisme

Aztreonam hemmer syntese av bakteriell peptidoglykan cellevegg ved å binde seg til penicillinbindende proteiner (PBP), som fører til bakteriell cellelysering og død. Aztreonam er generelt stabilt overfor hydrolyse av klasse B‑enzymer (metallo‑beta‑laktamaser).

Avibaktam er en ikke‑beta‑laktam, beta‑laktamasehemmer som virker ved å danne en kovalent addukt med enzymet som er stabilt ved hydrolyse. Avibaktam hemmer beta‑laktamaser i både Ambler klasse A og klasse C og noen enzymer i klasse D, inkludert beta‑laktamaser med utvidet spektrum (ESBL), *Klebsiella pneumoniae*‑karbapenemase (KPC) og OXA‑48 karbapenemaser, samt AmpC‑enzymer. Avibaktam hemmer ikke klasse B‑enzymer og klarer ikke å hemme mange av klasse D‑enzymene.

Resistens

Bakterielle resistensmekanismer som potensielt kan påvirke aztreonam‑avibaktam, inkluderer beta‑laktamaseenzymer som er resistente mot hemming av avibaktam og i stand til å hydrolysere aztreonam, mutante eller ervervede PBP‑er, nedsatt permeabilitet over yttermembranen for et av virkestoffene og aktiv efflukspumping av et av virkestoffene.

Antibakteriell aktivitet i kombinasjon med andre antibakterielle midler

Det ble ikke vist noen synergier eller antagonisme i studier av legemiddelkombinasjoner *in vitro* med aztreonam‑avibaktam og amikacin, ciprofloksacin, kolistin, daptomycin, gentamicin, levofloksacin, linezolid, metronidazol, tigesyklin, tobramycin og vankomycin.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Tolkningskriterier for minste hemmende konsentrasjon (MIC) for følsomhetstesting er fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for aztreonam/avibaktam og er oppført her: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu)

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den antimikrobielle aktiviteten til aztreonam mot spesifikke patogener har vist seg å korrelere best med den prosentvise tiden som den frie legemiddelkonsentrasjonen overstiger den minste hemmende konsentrasjon av aztreonam-avibaktam over doseintervallet (%*f*T > MIC av aztreonam-avibaktam). For avibaktam er den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK‑PD) indeksen den prosentvise tiden som den frie legemiddelkonsentrasjonen overstiger en terskelkonsentrasjon over doseintervallet (%*f*T > CT).

Antibakteriell aktivitet mot spesifikke patogener

*In vitro*‑studier tyder på at følgende patogener vil være følsomme for aztreonam‑avibaktam i fravær av ervervede resistensmekanismer:

**Aerobe gramnegative organismer**

* *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*

*In vitro*‑studier indikerer at følgende arter ikke er følsomme for aztreonam‑avibaktam:

* *Acinetobacter* spp.
* Aerobe grampositive organismer
* Anaerobe organismer

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Emblaveo i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative bakterier hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Generell introduksjon

Det geometriske gjennomsnittet (CV%) av maksimal plasmakonsentrasjon ved steady-state (Cmax,ss) og areal under tid/konsentrasjons-kurven over 24 timer (AUC24,ss) for aztreonam og avibaktam hos fase 3‑pasienter med normal nyrefunksjon (n = 127) etter flere 3‑timers infusjoner med 1,5 g aztreonam / 0,5 g avibaktam administrert hver 6. time var henholdsvis 54,2 mg/l (40,8) og 11,0 mg/l (44,9), og 833 mg\*t/l (45,8) og 161 mg\*t/l (47,5). Farmakokinetiske parametere for aztreonam og avibaktam etter administrasjon av enkeltdoser og flere doser av aztreonam‑avibaktam i kombinasjon samsvarte med de som ble bestemt når aztreonam eller avibaktam ble administrert alene.

Distribusjon

Proteinbindingen av avibaktam og aztreonam hos mennesker er konsentrasjonsuavhengig og lav, henholdsvis ca. 8 % og 38 %. Distribusjonsvolumet for aztreonam og avibaktam ved steady‑state var sammenlignbare, henholdsvis ca. 20 l og 24 l hos pasienter med kompliserte intraabdominale infeksjoner etter flere doser av 1,5 g / 0,5 g aztreonam‑avibaktam hver 6. time der infusjonen ble administrert over 3 timer.

Aztreonam passerer placenta og skilles ut i morsmelk.

Penetreringsevnen til aztreonam inn til lungeepitelvæske (ELF) er ikke studert klinisk. Et gjennomsnittlig forhold mellom konsentrasjon i luftveissekret og konsentrasjon i serum på 21 % til 60 % er rapportert hos intuberte pasienter 2 til 8 timer etter en enkel intravenøs dose på 2 g aztreonam.

Avibaktam penetrerer inn i ELF i luftveiene hos mennesker med konsentrasjoner på ca. 30 % av plasma. Konsentrasjon‑tidsprofilene er like for ELF og plasma. Avibaktam trenger inn i det subkutane vevet der det er hudinfeksjoner, med vevskonsentrasjoner som er omtrent like høye som konsentrasjonen av fritt legemiddel i plasma.

Penetrering av aztreonam inn i en intakt blod‑hjerne‑barriere er begrenset, noe som fører til lave nivåer av aztreonam i cerebrospinalvæsken (CSV) ved fravær av betennelse. Konsentrasjoner i CSV vil imidlertid øke når hjernehinnene er betente.

Biotransformasjon

Aztreonam metaboliseres i liten grad. Hovedmetabolitten er inaktiv og dannes ved at betalaktamringen åpnes ved hydrolyse. Eliminasjonsdata indikerer at ca. 10 % av dosen skilles ut som denne metabolitten. Det ble ikke sett metabolisme av avibaktam i humane leverkulturer (mikrosomer og hepatocytter). Uendret avibaktam var den viktigste legemiddel-relaterte komponenten i humant plasma og urin etter dosering med [14C]-avibaktam.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden (t½) for både aztreonam og avibaktam er omtrent 2 til 3 timer etter intravenøs administrering.

Aztreonam skilles ut i urinen ved aktiv tubulær sekresjon og glomerulær filtasjon. Ca. 75–80 % av en intravenøs eller intramuskulær dose ble gjenfunnet i urinen. Komponentene i radioaktiviteten i urinen var uendret aztreonam (ca. 65 % gjenfunnet innen 8 timer), det inaktive beta‑laktamringhydrolyseproduktet av aztreonam (ca. 7 %) og ukjente metabolitter (ca. 3 %). Ca. 12 % av aztreonam skilles ut via feces.

Avibaktam skilles ut uendret i urinen med en renal clearance på ca. 158 ml/min, noe som tyder på aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Prosentandelen uendret legemiddel som ble utskilt i urinen, var uavhengig av administrert dose, og den utgjorde 83,8 % til 100 % av avibaktamdosen ved steady‑state. Mindre enn 0,25 % av avibaktam skilles ut via feces.

Linearitet/ikke‑linearitet

Farmakokinetikken til både aztreonam og avibaktam er omtrent lineær over doseområdet som er undersøkt (1 500 mg til 2 000 mg aztreonam; 375 mg til 600 mg avibaktam). Ingen merkbar akkumulering av aztreonam eller avibaktam ble sett etter flere intravenøse infusjoner med 1 500 mg / 500 mg aztreonam‑avibaktam administrert hver 6. time i opptil 11 dager hos friske voksne med normal nyrefunksjon.

Spesifikke populasjoner

*Nedsatt nyrefunksjon*

Eliminasjon av aztreonam og avibaktam er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig økning i avibaktam AUC er henholdsvis 2,6 ganger, 3,8 ganger, 7 ganger og 19,5 ganger hos personer med lett (her definert som CrCL 50 til 79 ml/min), moderat (her definert som CrCL 30 til 49 ml/min), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min, som ikke trenger dialyse) og nyresykdom i sluttstadiet, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (her definert som CrCL > 80 ml/min). Dosejustering er nødvendig hos pasienter med estimert CrCL ≤ 50 ml/min, se pkt. 4.2.

*Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til avibaktam hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, uansett grad, er ikke undersøkt. Siden aztreonam og avibaktam ikke ser ut til å gjennomgå signifikant hepatisk metabolisme, er det ikke forventet at en systemisk clearance for noen av virkestoffene vil endres signifikant av nedsatt leverfunksjon.

*Eldre pasienter (≥ 65 år):*

Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden av både aztreonam og avibaktam er økt, og plasmaclearance er redusert hos eldre, i samsvar med aldersrelatert reduksjon i renal clearance av aztreonam og avibaktam.

*Pediatrisk populasjon*

Farmakokinetikken til aztreonam‑avibaktam er ikke evaluert hos pediatriske pasienter.

*Kjønn, rase og kroppsvekt*

Farmakokinetikken til aztreonam‑avibaktam var ikke signifikant påvirket av kjønn eller rase.

I en farmakokinetisk analyse av populasjonen med aztreonam-avibaktam, ble det ikke sett noe klinisk relevant forskjell i eksponering hos voksne pasienter med kroppsmasse indeks (BMI) ≥ 30 kg/m2) sammenlignet med voksne pasienter med BMI < 30 kg/m2.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Aztreonam

Prekliniske data om aztreonam indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksisitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført med aztreonam ved intravenøs administrering.

Avibaktam

Prekliniske data om avibaktam indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført med avibaktam.

Toksisitet av kombinasjonen av aztreonam og avibaktam

En 28 dager lang kombinasjonstoksikologisk studie på rotter viste at avibaktam ikke endret sikkerhetsprofilen til aztreonam når det ble gitt i kombinasjon.

Reproduksjonstoksisitet

Dyrestudier med aztreonam indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, drektighet, embryo‑/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling.

Hos drektige kaniner som fikk administrert avibaktam i doser på 300 og 1 000 mg/kg/dag var det en doserelatert lavere gjennomsnittlig fostervekt og forsinket ossifikasjon, potensielt relatert til maternal toksisitet. Plasmaeksponeringsnivåer ved maternal og føtal NOAEL (100 mg/kg/dag) indikerer moderate til lave sikkerhetsmarginer.

Hos rotter ble det ikke sett uønskede effekter på embryoføtal utvikling eller fertilitet. Etter administrering av avibaktam gjennom drektighet og diegiving hos rotter var det ingen effekter på overlevelse, vekst eller utvikling hos avkommet. Det var imidlertid en økt insidens av utvidet nyrebekken og urinledere hos mindre enn 10 % av rotteavkommene der maternale eksponeringer var høyere enn eller lik ca. 2,8 ganger terapeutisk eksponering hos mennesker.

**6.** **FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Hjelpestoffer**

Arginin

**6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

**6.3 Holdbarhet**

Tørt pulver

30 måneder.

Etter rekonstituering

Det rekonstituerte hetteglasset skal brukes innen 30 minutter til klargjøring av infusjonsposen eller stamoppløsningen som gir riktig dose ATM‑AVI til intravenøs infusjon.

Etter fortynning

*Infusjonsposer*

Hvis den intravenøse oppløsningen klargjøres med natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller med Ringers‑laktat oppløsning, er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 12 timer ved høyst 30 °C.

Hvis den intravenøse oppløsningen klargjøres med glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 6 timer ved høyst 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart, med mindre rekonstituering og fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk og må ikke overskride tid og temperatur som nevnt ovenfor.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

30 ml hetteglass av glass (type I) lukket med en gummipropp (klorbutyl) og forseglet med en aluminiumshette med et vippelokk («flip‑off»-hette).

Dette legemidlet leveres i pakninger med 10 hetteglass.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker, og dette konsentratet må deretter umiddelbart fortynnes før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs til gul oppløsning, uten synlige partikler.

Standard aseptiske teknikker skal brukes ved klargjøring og administrering av oppløsningen. Doser må bli tilberedt i en infusjonspose av passende størrelse.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Den totale tidsbruken fra man starter rekonstitusjonen og til man ferdigstiller den intravenøse infusjonen, bør ikke overstige 30 minutter.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) er et kombinasjonsprodukt. Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibaktam i et fast forhold på 3:1.

Instruksjoner for klargjøring av voksne doser i en INFUSJONSPOSE:

MERK: Følgende prosedyre beskriver trinnene for å klargjøre en infusjonsoppløsning med en sluttkonsentrasjon på 1,5–40 mg/ml **aztreonam** og 0,50–13,3 mg/ml **avibaktam**. Alle beregninger skal fullføres før man starter på disse trinnene.

1. Klargjør den **rekonstituerte oppløsningen** (**131,2 mg/ml** aztreonam og **43,7 mg/ml** avibaktam):
2. Stikk kanylen gjennom proppen på hetteglasset, og injiser 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.
3. Trekk ut kanylen og rist hetteglasset forsiktig til du har en klar, fargeløs til gul oppløsning uten synlige partikler.
4. Klargjør den **endelige oppløsningen** for infusjon (sluttkonsentrasjonen må være **1,5–40** **mg/ml** aztreonam og **0,50–13,3 mg/ml** avibaktam):

Infusjonspose: Den rekonstituerte oppløsningen skal fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen til en infusjonspose som inneholder et av følgende: natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers‑laktat oppløsning.

Se tabell 4 nedenfor.

| **Tabell 4. Klargjøring av Emblaveo-doser for voksne i INFUSJONSPOSE** | | |
| --- | --- | --- |
| **Totaldose (aztreonam/avibaktam)** | **Volum som skal trekkes opp fra det rekonstituerte hetteglasset** | **Endelig volum etter fortynning i infusjonsposea,b** |
| 2 000 mg / 667 mg | 15,2 ml | 50 ml til 250 ml |
| 1 500 mg / 500 mg | 11,4 ml | 50 ml til 250 ml |
| 1 350 mg / 450 mg | 10,3 ml | 50 ml til 250 ml |
| 750 mg / 250 mg | 5,7 ml | 50 ml til 250 ml |
| 675 mg / 225 mg | 5,1 ml | 50 ml til 250 ml |
| Alle andre doser | Volum (ml) beregnet basert på nødvendig dose:  **Dose (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam**  **eller**  **Dose (mg avibaktam) ÷ 43,7 mg/ml avibaktam** | Volum (ml) vil variere basert på størrelsen på infusjonsposen og foretrukket sluttkonsentrasjon  (må være 1,5–40 mg/ml aztreonam og 0,50–13,3 mg/ml avibaktam) |
| a Fortynn til sluttkonsentrasjonen av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (sluttkonsentrasjonen av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) for bruksstabilitet i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av opptil 12 timer ved høyst 30 °C for infusjonsposer som inneholder natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers‑laktat oppløsning.  b Fortynn til sluttkonsentrasjonen av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (sluttkonsentrasjonen av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) for bruksstabilitet i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av opptil 6 timer ved høyst 30 °C for infusjonsposer som inneholder glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. | | |

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/24/1808/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. april 2024

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

# A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

# B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

# C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

* **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR‑er) for dette legemidlet er angitt i EURD‑listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD‑listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

# D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

* **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

* på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
* når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

# A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emblaveo 1,5 g / 0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

aztreonam/avibactam

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dette legemidlet inneholder arginin og natrium.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

Hetteglass til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Les pakningsvedlegget for informasjon om holdbarhet etter rekonstituering og fortynning.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/24/1808/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Emblaveo 1,5 g /0,5 g pulver til konsentrat

aztreonam/avibactam

i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

# B. PAKNINGSVEDLEGG

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Emblaveo 1,5 g / 0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

aztreonam/avibaktam

(aztreonam/avibactam)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

1. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
2. Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
3. Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Emblaveo er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du får Emblaveo

3. Hvordan du bruker Emblaveo

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer Emblaveo

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**1. Hva Emblaveo er og hva det brukes mot**

**Hva Emblaveo er**

Emblaveo er et antibiotikum som inneholder to virkestoffer, aztreonam og avibaktam.

* Aztreonam tilhører gruppen av antibiotika som kalles «monobaktamer». Det kan drepe visse typer bakterier (kalt for gramnegative bakterier).
* Avibaktam er en «betalaktamasehemmer» som hjelper aztreonam å drepe enkelte bakterier som det ikke kan drepe på egen hånd.

**Hva Emblaveo brukes mot**

Emblaveo brukes hos voksne til å behandle:

* kompliserte bakterielle infeksjoner i abdomen (mage og tarm) hvor infeksjonen har spredd seg til bukhulen (rommet i magen og tarmen)
* sykehuservervet lungebetennelse (en bakteriell infeksjon i lungene som oppstår på sykehus), inkludert ventilatorassosiert lungebetennelse (lungebetennelse som oppstår hos pasienter som bruker respirator, en maskin som hjelper pasienten å puste)
* kompliserte urinveisinfeksjoner (dvs. som er vanskelig å behandle siden infeksjonen har spredd seg til andre deler av kroppen eller fordi pasienten har andre tilstander), inkludert pyelonefritt (nyrebekkenbetennelse)
* infeksjoner som er forårsaket av gramnegative bakterier som andre antibiotika ikke klarer å drepe.

**2. Hva du må vite før du får Emblaveo**

**Du skal ikke få Emblaveo** **dersom:**

* du er allergisk overfor aztreonam, avibaktam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
* du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (hevelse i ansikt, hender, føtter, lepper, tunge eller svelg, problemer med å svelge eller puste, eller en alvorlig hudreaksjon) mot andre antibiotika som tilhører penicillin-, cefalosporin- eller karbapenem-gruppen.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Emblaveo dersom:

* du noen gang har hatt en allergisk reaksjon (selv om det kun var hudutslett) mot andre antibiotika. Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløe, utslett på huden eller pustevansker.
* du har nyreproblemer eller hvis du tar medisiner som påvirker nyrefunksjonen din, som for eksempel andre antibiotika kjent som aminoglykosider (streptomycin, neomycin, gentamicin). Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan legen gi deg en lavere dose med Emblaveo og kanskje ta regelmessige blodprøver under behandlingen for å kontrollere nyrefunksjonen din. Med mindre dosen reduseres, kan du i tillegg ha en høyere risiko for å få alvorlige bivirkninger som påvirker nervesystemet ditt som encefalopati (en lidelse i hjernen som kan være forårsaket av sykdom, skade, legemidler eller kjemikalier) på grunn av økte nivåer av Emblaveo. Symptomer på encefalopati inkluderer forvirring, anfall og endret mental funksjon (se avsnitt 3: Dersom du får mer Emblaveo enn du burde).
* du har leverproblemer. Legen din vil ta regelmessige blodprøver under behandlingen for å kontrollere leveren din, siden det er observert en økning i leverenzymer ved bruk av Emblaveo.
* du tar medisiner kjent som blodfortynnende (legemidler som hindrer blodet i å koagulere). Emblaveo kan påvirke blodkoagulasjonen. Legen din vil overvåke dine blodverdier for å undersøke om dosen med blodfortynnende må endres under behandling med Emblaveo.

Snakk med legen din dersom du opplever følgende etter at du startet behandlingen med Emblaveo:

* kraftig, langvarig eller blodig diaré. Det kan være tegn på en betennelse i tykktarmen. Det kan være nødvendig å avbryte behandlingen med Emblaveo og starte spesifikk behandling mot diaré (se avsnitt 4: Mulige bivirkninger).
* andre infeksjoner. Det er en liten mulighet for at du kan få en annen infeksjon forårsaket av en annen bakterie under eller etter behandlingen med Emblaveo.

Laboratorieprøver

Fortell legen din at du bruker Emblaveo dersom du skal ta noen prøver. Dette er fordi du kan få et unormalt resultat på en prøve som kalles direkte eller indirekte Coombs test. Denne testen påviser antistoffer som angriper de røde blodcellene dine.

**Barn og ungdom**

Emblaveo skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke er kjent om det er trygt å bruke dette legemidlet i denne aldersgruppen.

**Andre legemidler og Emblaveo**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med legen din før du bruker Emblaveo hvis du tar noen av følgende legemidler:

* et legemiddel mot urinsyregikt kalt probenecid

**Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dette legemidlet kan skade ditt ufødte barn. Det skal kun brukes ved graviditet hvis legen vurderer det som nødvendig, og kun dersom nytten for moren er større enn risikoen for barnet.

Dette legemidlet kan gå over i morsmelken. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med dette legemidlet skal avstås fra.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Emblaveo kan forårsake bivirkninger, f.eks. svimmelhet som kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner. Du skal ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner dersom du opplever bivirkninger som f.eks. svimmelhet (se avsnitt 4: Mulige bivirkninger).

**Emblaveo inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder omtrent 44,6 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 2,2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

**3. Hvordan du bruker Emblaveo**

Emblaveo vil bli gitt til deg av en lege eller en sykepleier.

**Hvor mye som skal gis**

Emblaveo gis som et drypp direkte inn i en vene («intravenøs infusjon»). Den vanlige dosen er ett hetteglass (som inneholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibaktam) hver 6. time. Den første dosen er høyere (2 g aztreonam og 0,67 g avibaktam). Infusjonen vil ta 3 timer. Behandlingen varer vanligvis fra 5 til 14 dager, avhengig av hvilken type infeksjon du har og hvordan du responderer på behandlingen.

Personer med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer, kan det hende at legen din gir deg en lavere dose og øker tiden mellom dosene. Dette er fordi Emblaveo skilles ut fra kroppen din via nyrene. Hvis du har nedsatt nyrefunksjon kan mengden med Emblaveo i blodet ditt øke.

**Dersom du får mer Emblaveo enn du burde**

Emblaveo vil bli gitt til deg av en lege eller en sykepleier, så det er lite sannsynlig at du vil få for mye legemiddel. Dersom du opplever bivirkninger eller tror at du har fått for mye Emblaveo, må du si fra til legen eller sykepleieren med en gang. Du må si fra til legen om du opplever forvirring, endret mental funksjon, bevegelsesproblemer eller anfall.

**Dersom en dose med Emblaveo blir glemt**

Dersom du tror at du har gått glipp av en dose, fortell det til legen eller sykepleieren med en gang.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Alvorlige bivirkninger**

Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene. Det kan hende du trenger øyeblikkelig helsehjelp:

* hevelse i ansikt, lepper, øyne, tunge og/eller svelg, elveblest og problemer med å svelge eller puste. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon eller angioødem som kan være dødelig.
* kraftig, vedvarende eller blodig diaré (som kan være forbundet med magesmerter eller feber). Dette kan oppstå under eller etter behandling med antibiotika og kan være et tegn på alvorlig betennelse i tarmen. Dersom dette skjer, skal du ikke ta legemidler som stopper eller hemmer bevegelse i tarmen.
* plutselig utbrudd av et kraftig hudutslett, blemmer eller avflassing av huden, eventuelt i kombinasjon med høy feber eller leddsmerter (dette kan være tegn på mer alvorlige medisinske tilstander som toksisk epidermal nekrolyse, eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme).

Disse alvorlige bivirkningene er mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

**Andre bivirkninger**

Fortell lege eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

**Vanlige:** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

* reduksjon i antall røde blodceller – påvist i blodprøver
* endring i antall av enkelte typer blodceller (kalt «blodplater») – vist i blodprøver
* forvirring
* svimmelhet
* diaré
* føle seg syk (kvalme) eller være syk (oppkast)
* magesmerter
* økt antall av visse leverenzymer – vist i blodprøver
* utslett
* betennelse i en vene
* betennelse i en vene forbundet med en blodpropp
* smerte eller hevelse ved injeksjonsstedet
* feber

**Mindre vanlige:** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

* økt antall av enkelte typer hvite blodceller (kalt «eosinofile» og «leukocytter») – vist i blodprøver
* problemer med å sovne og med å opprettholde søvnen
* encefalopati (en tilstand som påvirker hjernen og forårsaker endret mental tilstand og forvirring)
* hodepine
* nedsatt evne til å føle berøring, smerte og temperatur i munnen
* smaksforstyrrelser
* ekstra hjerteslag
* blødning
* lavt blodtrykk
* rødhet i ansiktet
* store sammentrekninger i luftveismuskulaturen som forårsaker pustevansker
* mageblødning
* munnsår
* økt nivå av enkelte stoffer i blodet (gammaglutamyltransferase, alkalisk fosfatase i blodet, kreatinin)
* kløe
* lilla flekker som blåmerker, små røde flekker
* overdreven svette
* brystsmerter
* svakhet

**Sjeldne:** (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

* soppinfeksjoner i skjeden
* lavt antall blodceller (pancytopeni)
* signifikant reduksjon i en type hvite blodceller (kalt «nøytrofile granulocytter») som bekjemper infeksjoner – vist i blodprøver
* lengre tid før et kutt slutter å blø
* spontane blåmerker
* unormalt resultat på en test som kalles direkte eller indirekte Coombs test. Denne testen påviser antistoffer som angriper dine røde blodceller
* krampeanfall
* følelser som nummenhet, kribling, prikking og stikking
* dobbeltsyn
* en følelse av alt går rundt
* ringing eller summing i ørene
* pustevansker
* unormale pustelyder (pipende pust)
* nysing
* tett nese
* dårlig ånde
* betennelse i leveren
* gulfarging av hud og øyne
* muskelsmerter
* øm i brystet
* generell sykdomsfølelse

**Ikke kjent:** (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

* superinfeksjon (en ny infeksjon som oppstår etter at du har blitt behandlet for den første infeksjonen)

**Plutselige brystsmerter**, som kan være et tegn på en potensielt alvorlig allergisk reaksjon kalt Kounis syndrom, har blitt observert med andre legemidler av samme type. Hvis du får dette, må du kontakte lege eller sykepleier umiddelbart.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Emblaveo**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt etiketten på hetteglasset og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av Emblaveo**

1. Virkestoffer er aztreonam og avibaktam. Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam (se avsnitt 2: Emblaveo inneholder natrium).
2. Det andre innholdsstoffet er arginin.

**Hvordan Emblaveo** **ser ut og innholdet i pakningen**

Emblaveo er et hvitt til lysegult pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass av glass med gummipropp og aluminiumsforsegling med vippelokk. Det er tilgjengelig i pakninger med 10 hetteglass.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**Tilvirker**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **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  Teл.: +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 A.E.  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 farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  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 Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: + 371 670 35 775 |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Se preparatomtalen før forskrivning.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler unntatt natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller Ringers‑laktat oppløsning, som nevnt nedenfor.

Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker, og dette konsentratet må deretter umiddelbart fortynnes før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs til gul oppløsning, uten synlige partikler.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) er et kombinasjonsprodukt. Hvert hetteglass inneholder 1,5 g aztreonam og 0,5 g avibaktam i et fast forhold på 3:1.

Standard aseptiske teknikker skal brukes ved klargjøring og administrering av oppløsningen. Doser må bli tilberedt i en infusjonspose av passende størrelse.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Den totale tidsbruken fra man starter rekonstitusjonen og til man ferdigstiller den intravenøse infusjonen, bør ikke overstige 30 minutter.

Instruksjoner for klargjøring av voksne doser i en INFUSJONSPOSE:

MERK: Følgende prosedyre beskriver trinnene for å klargjøre en infusjonsoppløsning med en sluttkonsentrasjon på 1,5–40 mg/ml **aztreonam** og 0,50–13,3 mg/ml **avibaktam**. Alle beregninger skal fullføres før man starter på disse trinnene.

1. Klargjør den **rekonstituerte oppløsningen** (**131,2 mg/ml** aztreonam og **43,7 mg/ml** avibaktam):
2. Sett inn kanylen gjennom proppen på hetteglasset, og injiser 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.
3. Trekk ut kanylen og rist hetteglasset forsiktig til du har en klar, fargeløs til gul oppløsning uten synlige partikler.
4. Klargjør den **endelige oppløsningen** for infusjon (sluttkonsentrasjonen må være **1,5–40** **mg/ml** aztreonam og **0,50–13,3 mg/ml** avibaktam):

Infusjonspose: Den rekonstituerte oppløsningen skal fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen til en infusjonspose som inneholder et av følgende: natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers‑laktat, oppløsning.

Se tabell 1 nedenfor.

| **Tabell 1: Klargjøring av Emblaveo-doser for voksne i INFUSJONSPOSE** | | |
| --- | --- | --- |
| **Totaldose (aztreonam/avibaktam)** | **Volum som skal trekkes opp fra det rekonstituerte hetteglasset** | **Endelig volum etter fortynning i infusjonspose1,2** | |
| 2 000 mg / 667 mg | 15,2 ml | 50 ml til 250 ml | |
| 1 500 mg / 500 mg | 11,4 ml | 50 ml til 250 ml | |
| 1 350 mg / 450 mg | 10,3 ml | 50 ml til 250 ml | |
| 750 mg / 250 mg | 5,7 ml | 50 ml til 250 ml | |
| 675 mg / 225 mg | 5,1 ml | 50 ml til 250 ml | |
| Alle andre doser | Volum (ml) beregnet basert på nødvendig dose:  **Dose (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml aztreonam**  **eller**  **Dose (mg avibaktam) ÷ 43,7 mg/ml avibaktam** | Volum (ml) vil variere basert på størrelsen på infusjonsposen og foretrukket sluttkonsentrasjon  (må være 1,5–40 mg/ml aztreonam og 0,50–13,3 mg/ml avibaktam) | |
| 1 Fortynn til sluttkonsentrasjonen av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (sluttkonsentrasjonen av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) for bruksstabilitet i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av opptil 12 timer ved høyst 30 °C for infusjonsposer som inneholder natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers‑laktat oppløsning.  2 Fortynn til sluttkonsentrasjonen av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (sluttkonsentrasjonen av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) for bruksstabilitet i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av opptil 6 timer ved høyst 30 °C for infusjonsposer som inneholder glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.  Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart, med mindre rekonstituering og fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk og må ikke overskride tid og temperatur som nevnt ovenfor. | | |

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.