

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1,5 g de aztreonam e avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.

Após reconstituição, 1 ml de solução contém 131,2 mg de aztreonam e 43,7 mg de avibactam (ver secção 6.6).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Emblaveo contém aproximadamente 44,6 mg de sódio por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Liofilizado compacto branco a ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Emblaveo é indicado para o tratamento das seguintes infeções em doentes adultos (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeção intra-abdominal complicada (IIAc)
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada a ventilador (PAV)
- Infeção do trato urinário complicada (ITUc), incluindo pielonefrite

Emblaveo é igualmente indicado para o tratamento de infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes adultos com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Devem ser levadas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Recomenda-se que Emblaveo seja utilizado para tratar infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes adultos com opções de tratamento limitadas, apenas após consulta com um médico com experiência apropriada no controlo de doenças infecciosas.

Posologia

Dose em adultos com uma depuração da creatinina (ClCr) estimada > 50 ml/min

A Tabela 1 apresenta a dose intravenosa recomendada para doentes com uma depuração da creatinina (ClCr) > 50 ml/min. Uma dose de carga única é seguida de doses de manutenção com início no intervalo posológico seguinte.

Tabela 1. Dose intravenosa recomendada por tipo de infeção em doentes adultos com uma ClCr > 50 ml/min

Tipo de infeção	Dose de aztreonam/avibactam		Duração da perfusão	Intervalo posológico	Duração do tratamento
	Carga	Manutenção			
IIAc ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	A cada 6 horas	5-10 dias
PAH, incluindo PAV	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	A cada 6 horas	7-14 dias
ITUc, incluindo pielonefrite	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	A cada 6 horas	5-10 dias
Infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes com opções de tratamento limitadas	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	A cada 6 horas	Duração de acordo com o local da infeção, podendo continuar até 14 dias

a Calculada com a fórmula de Cockcroft-Gault.

b Destina-se a ser utilizado em associação com metronidazol, quando se sabe ou suspeita da contribuição de agentes patogénicos anaeróbios para o processo infeccioso.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos com base na idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (ClCr estimada > 50 a ≤ 80 ml/min).

A Tabela 2 apresenta a dose recomendada para doentes com uma depuração da creatinina estimada ≤ 50 ml/min. Uma dose de carga única é seguida de doses de manutenção com início no intervalo posológico seguinte.

Tabela 2. Doses recomendadas para doentes com uma ClCr estimada ≤ 50 ml/min

ClCr estimada (ml/min) ^a	Dose de aztreonam/avibactam ^b		Duração da perfusão	Intervalo posológico
	Carga	Manutenção		
> 30 a ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 horas	A cada 6 horas
> 15 a ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 horas	A cada 8 horas
≤ 15 ml/min, a fazer hemodiálise intermitente ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 horas	A cada 12 horas

a Calculada com a fórmula de Cockcroft-Gault.

b As recomendações de dose baseiam-se em modelos e simulação farmacocinética (FC).

c Tanto o aztreonam como o avibactam são removidos através de hemodiálise; nos dias de hemodiálise, Emblaveo deve ser administrado após a sessão de hemodiálise.

d Aztreonam/avibactam não deve ser utilizado em doentes com ClCr ≤ 15 ml/min, a menos que seja iniciada a hemodiálise ou qualquer outra forma de terapia de substituição renal.

Em doentes com compromisso renal, é aconselhável uma monitorização rigorosa da depuração da creatinina estimada (ver secções 4.4 e 5.2).

Existem dados insuficientes para que se possam fazer recomendações em matéria de ajuste da dose para doentes a fazer outra forma de terapia de substituição renal, diferente da hemodiálise (p. ex., hemofiltração venovenosa contínua ou diálise peritoneal). Os doentes a receber terapia de substituição renal contínua (TSRC) necessitam geralmente de uma dose mais elevada do que os doentes a fazer

hemodiálise. Para os doentes a receber terapia de substituição renal contínua, a dose deve ser ajustada com base na depuração da TSRC (CITSRC em ml/min).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Emblaveo em doentes pediátricos com < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa.

Emblaveo é administrado através de perfusão intravenosa ao longo de 3 horas.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade grave (p. ex., reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico, (p. ex., penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemos).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Antes do tratamento, deve-se estabelecer se o doente tem uma história de reações de hipersensibilidade ao aztreonam ou a outros beta-lactâmicos. Emblaveo está contraindicado em doentes que têm uma história de reações de hipersensibilidade graves a qualquer fármaco beta-lactâmico (ver secção 4.3). Além disso, deve proceder-se com cautela ao administrar aztreonam/avibactam a doentes com uma história de qualquer outro tipo de reação de hipersensibilidade a outros beta-lactâmicos. No caso de reações de hipersensibilidade graves, Emblaveo tem de ser descontinuado imediatamente e têm de ser iniciadas medidas de emergência adequadas.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal, recomenda-se uma monitorização rigorosa durante o tratamento com Emblaveo. O aztreonam e o avibactam são eliminados predominantemente pelos rins e, por conseguinte, a dose deve ser reduzida de acordo com o grau de compromisso renal (ver secção 4.2). Existem algumas notificações de sequelas neurológicas com aztreonam (p. ex., encefalopatia, confusão, epilepsia, compromisso da consciência, perturbações do movimento) em doentes com compromisso renal e em associação com sobredosagem de beta-lactâmicos (ver secção 4.9).

O tratamento concomitante com medicamentos nefrotóxicos (p. ex., aminoglicosídeos) pode afetar adversamente a função renal. A ClCr deve ser monitorizada em doentes com alteração da função renal e a dose de Emblaveo deve ser ajustada em conformidade (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Foram observadas elevações das enzimas hepáticas com Emblaveo (ver secção 4.8). Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se uma monitorização rigorosa durante o tratamento com Emblaveo.

Limitações dos dados clínicos

A utilização de aztreonam/avibactam para tratar doentes com IIAc, PAH, incluindo PAV, e ITUc, incluindo pielonefrite, baseia-se na experiência com aztreonam isolado, análises de farmacocinética-farmacodinâmica de aztreonam/avibactam e em dados limitados do estudo clínico aleatorizado de 422 adultos com IIAc ou PAH/PAV.

A utilização de aztreonam/avibactam para tratar infeções causadas por microrganismos Gram-negativo aeróbios em doentes com opções de tratamento limitadas baseia-se em análises de farmacocinética-farmacodinâmica de aztreonam/avibactam e em dados limitados do estudo clínico aleatorizado de 422 adultos com IIAc ou PAH/PAV (dos quais 17 doentes com microrganismos resistentes a carbapenemos [resistentes ao meropenem] foram tratados com Emblaveo) e do estudo clínico aleatorizado de 15 adultos (dos quais 12 doentes foram tratados com Emblaveo) com infeções graves causadas por bactérias Gram-negativo produtoras de metalo- β -lactamase (MBL) (ver secção 5.1).

Espectro de atividade de aztreonam/avibactam

O aztreonam tem pouca ou nenhuma atividade contra a maioria das *Acinetobacter* spp. E microrganismos Gram-positivo e anaeróbios (ver secções 4.2 e 5.1). Devem ser utilizados medicamentos antibacterianos adicionais quando se sabe ou suspeita da contribuição destes agentes patogénicos para o processo infeccioso.

O espectro de inibição do avibactam inclui muitas das enzimas que inativam o aztreonam, incluindo β -lactamases da classe A e da classe C de Ambler. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo- β -lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D. O aztreonam é geralmente estável à hidrólise por enzimas da classe B (ver secção 5.1).

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foram notificados casos de diarreia associada a *Clostridioides (C.) difficile* (DACD) e de colite pseudomembranosa com aztreonam, os quais podem variar entre ligeiros a potencialmente fatais, em termos de intensidade. Este diagnóstico deve ser considerado em doentes que apresentam diarreia durante ou subsequentemente à administração de Emblaveo (ver secção 4.8). Deve ser ponderada a descontinuação da terapêutica com Emblaveo e a administração de tratamento específico para o *C. Difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibem o peristaltismo.

Microrganismos não suscetíveis

A utilização de Emblaveo pode resultar em crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis, o que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas apropriadas.

Prolongamento do tempo de protrombina/atividade aumentada dos anticoagulantes orais

Foram notificados casos de prolongamento do tempo de protrombina em doentes a receber aztreonam (ver secção 4.8). Deve ser implementada uma monitorização apropriada quando se prescrevem anticoagulantes orais concomitantemente e poderá ser necessário ajustar as respetivas doses para manter o nível pretendido de anticoagulação.

Interferência com testes serológicos

Poderá desenvolver-se um teste de Coombs indireto ou direto (teste indireto ou direto da antiglobulina) positivo durante o tratamento com aztreonam (ver secção 4.8).

Sódio

Este medicamento contém aproximadamente 44,6 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 2,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Emblaveo poderá ser diluído com soluções que contêm sódio (ver secção 6.6) e isto deve ser tido em consideração em relação ao sódio total proveniente de todas as fontes que será administrado ao doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

In vitro, o aztreonam e o avibactam são substratos dos transportadores de aniões orgânicos OAT1 e OAT3, o que pode contribuir para a captação ativa a partir do compartimento sanguíneo e, por conseguinte, para a sua excreção renal. A probenecida (um inibidor potente dos OAT) inibe a captação de avibactam em 56% a 70% *in vitro* e, por conseguinte, tem o potencial para alterar a eliminação do avibactam quando é coadministrada. Uma vez que não foi realizado qualquer estudo de interação clínico com aztreonam/avibactam e probenecida, não se recomenda a coadministração com probenecida.

O aztreonam não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. *In vitro*, o avibactam não demonstrou inibição significativa das enzimas do citocromo P450 nem indução do citocromo P450 no intervalo posológico clinicamente relevante. O avibactam não inibe os principais transportadores renais ou hepáticos *in vitro* no intervalo posológico clinicamente relevante; por conseguinte, o potencial para interação medicamentosa através destes mecanismos é considerado baixo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de aztreonam ou avibactam em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais com aztreonam não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os estudos em animais com avibactam demonstraram toxicidade reprodutiva sem evidências de efeitos teratogénicos (ver secção 5.3).

Aztreonam/avibactam apenas deve ser utilizado durante a gravidez nos casos em que é claramente indicado e somente se o benefício para a mãe ultrapassar o risco para o feto.

Amamentação

O aztreonam é excretado no leite humano em concentrações inferiores a 1% das obtidas simultaneamente no soro materno. Desconhece-se se o avibactam é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com aztreonam/avibactam tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de aztreonam/avibactam na fertilidade no ser humano. Os estudos em animais com aztreonam ou avibactam não indicam efeitos nefastos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Podem ocorrer efeitos indesejáveis (p. ex., tonturas) os quais podem ter uma influência reduzida na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes em doentes tratados com aztreonam/avibactam (ATM-AVI) foram anemia (6,9%), diarreia (6,2%), alanina aminotransferase (ALT) aumentada (6,2%) e aspartato aminotransferase (AST) aumentada (5,2%).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes RAM foram notificadas com aztreonam isolado e/ou identificadas durante ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3 com Emblaveo (N = 305).

As RAM listadas na tabela a seguir são apresentadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e por categorias de frequência, definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência.

Tabela 3. Frequência das reações adversas medicamentosas apresentada por classe de sistemas de órgãos

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Raras $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$	Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações			Candidíase vulvovaginal Infecção vaginal	Superinfecção
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia Trombocitose Trombocitopenia	Contagem de eosinófilos aumentada Leucocitose	Pancitopenia Neutropenia Tempo de protrombina prolongado Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado Teste de Coombs positivo Teste de Coombs direto positivo Teste de Coombs indireto positivo	

Tabela 3. Frequência das reações adversas medicamentosas apresentada por classe de sistemas de órgãos

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raras ≥ 1/10 000, < 1/1000	Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilática Hipersensibilização de a fármacos		
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado confusional	Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Encefalopatia Dor de cabeça Hipoestesia oral Disgeusia	Convulsões Parestesia	
Afeções oculares			Diplopia	
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens Acufenos	
Cardiopatias		Extrasístoles		
Vasculopatias		Hemorragia Hipotensão Afrontamentos		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo	Dispneia Sibilos Espirros Congestão nasal	
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vómitos Dor abdominal	Colite por <i>Clostridium difficile</i> Hemorragia gastrointestinal Ulceração da boca	Colite pseudomembranosa Ozostomia	
Afeções hepatobiliares	Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada	Gamaglutamiltransferase aumentada Fosfatase alcalina sérica aumentada	Hepatite Icterícia	

Tabela 3. Frequência das reações adversas medicamentosas apresentada por classe de sistemas de órgãos

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raras ≥ 1/10 000, < 1/1000	Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
	Transaminases aumentadas			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Angioedema Necrólise epidérmica tóxica Dermatite exfoliativa Eritema multiforme Púrpura Urticária Petéquias Prurido Hiperidrose		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Mialgia	
Doenças renais e urinárias		Creatinina sérica aumentada		
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Hipersensibilidade dolorosa mamária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Flebite Tromboflebite Extravasção no local de perfusão Dor no local de injeção Pirexia	Desconforto na caixa torácica Astenia	Mal-estar geral	

Síndrome de Kounis

Foram notificados casos de síndrome coronária aguda associada a uma reação alérgica (síndrome de Kounis) com outros antibióticos beta-lactâmicos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode causar encefalopatia, confusão, epilepsia, compromisso da consciência e perturbações do movimento, especialmente em doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

Se necessário, o aztreonam e o avibactam podem ser removidos parcialmente através de hemodiálise.

Durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise, 38% da dose de aztreonam dose e 55% da dose de avibactam são eliminados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, outros antibacterianos beta-lactâmicos, monobactams, código ATC: J01DF51

Mecanismo de ação

O aztreonam inibe a síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana após a ligação às proteínas de ligação à penicilina (PBP), o que resulta na lise celular e morte das bactérias. O aztreonam é geralmente estável à hidrólise por enzimas da classe B (metalo- β -lactamases).

O avibactam é um não β -lactâmico, inibidor das β -lactamases que atua ao formar um aduto covalente com a enzima, o qual é estável à hidrólise. O avibactam inibe as β -lactamases da classe A e classe C de Ambler e algumas enzimas da classe D, incluindo β -lactamases de largo espectro (ESBL), as *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC), as carbapenemases do tipo OXA-48 e enzimas AmpC. O avibactam não inibe as enzimas da classe B e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D.

Resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana que podem potencialmente afetar o aztreonam/avibactam incluem β -lactamases refratárias à inibição pelo avibactam e capazes de hidrolisar o aztreonam, PBP mutantes ou adquiridas, diminuição da permeabilidade da membrana externa a algum dos compostos e efluxo ativo de algum dos compostos.

Atividade antibacteriana em associação com outros agentes antibacterianos

Não foi demonstrada sinergia ou antagonismo em estudos de associação medicamentosa *in vitro* com aztreonam/avibactam e amicacina, ciprofloxacina, colistina, daptomicina, gentamicina, levofloxacina, linezolida, metronidazol, tigeciclina, tobramicina e vancomicina.

Limites dos testes de sensibilidade

Os critérios interpretativos CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para aztreonam/avibactam e são enumerados no seguinte endereço:

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

Relação(ções) farmacocinética/farmacodinâmica

Foi demonstrado que a atividade antimicrobiana do aztreonam contra patógenos específicos se correlaciona melhor com a percentagem de tempo que o fármaco livre permanece acima da concentração inibitória mínima ao longo do intervalo de doses ($\%fT > CIM$ de aztreonam/avibactam). Para o avibactam, o índice farmacocinético/farmacodinâmico (FC-FD) é a percentagem de tempo que o fármaco livre permanece acima de um limiar de concentração ao longo do intervalo de doses ($\%fT > C_T$).

Atividade antibacteriana contra patógenos específicos

Estudos *in vitro* sugerem que os seguintes patógenos seriam suscetíveis a aztreonam/avibactam na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

Microrganismos Gram-negativo aeróbios

- Complexo *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- Complexo *Enterobacter cloacae*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Raoultella ornithinolytica*
- *Serratia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Estudos *in vitro* indicam que as seguintes espécies não são suscetíveis a aztreonam/avibactam:

- *Acinetobacter* spp.
- Microrganismos Gram-positivo aeróbios
- Microrganismos anaeróbios

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Emblaveo em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativo aeróbias em doentes com opções de tratamento limitadas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Introdução geral

A média geométrica (CV%) da concentração plasmática máxima no estado estacionário ($C_{max,ss}$) e a área sob a curva da concentração *versus* tempo ao longo de 24 horas ($AUC_{24,ss}$) do aztreonam e avibactam em doentes de Fase 3 com função renal normal ($n = 127$) após múltiplas perfusões de 3 horas de 1,5 g de aztreonam/0,5 g de avibactam administradas a cada 6 horas foram de 54,2 mg/l (40,8) e 11,0 mg/l (44,9), respetivamente, e de 833 mg*h/l (45,8) e 161 mg*h/l (47,5), respetivamente. Os parâmetros farmacocinéticos do aztreonam e avibactam após a administração de

doses únicas e múltiplas de aztreonam/avibactam em associação foram semelhantes aos determinados quando se administrou aztreonam ou avibactam em monoterapia.

Distribuição

A ligação às proteínas humanas do avibactam e aztreonam é baixa e independente da dose, cerca de 8% e 38%, respetivamente. Os volumes de distribuição no estado estacionário do aztreonam e avibactam foram comparáveis, cerca de 20 l e 24 l, respetivamente, em doentes com infeções intra-abdominais complicadas após doses múltiplas de 1,5 g/0,5 g de aztreonam/avibactam a cada 6 horas e perfundidas ao longo de 3 horas.

O aztreonam atravessa a placenta e é excretado no leite materno.

A penetração do aztreonam no fluido de revestimento epitelial (FRE) pulmonar não foi estudada clinicamente; foi comunicado um rácio médio entre a concentração em secreções brônquicas e a concentração no soro de 21% a 60% em doentes intubados 2 a 8 horas após uma dose única intravenosa de 2 g de aztreonam.

O avibactam penetra no FRE brônquico humano com concentrações de cerca de 30% das existentes no plasma e o perfil de concentração *versus* tempo é semelhante entre o FRE e o plasma. O avibactam penetra nos tecidos subcutâneos no local de infeções cutâneas, com concentrações teciduais aproximadamente iguais às do fármaco livre no plasma.

A penetração do aztreonam na barreira hematoencefálica intacta é limitada, resultando em níveis baixos de aztreonam no líquido cefalorraquidiano (LCR) na ausência de inflamação; contudo, as concentrações no LCR estão aumentadas quando as meninges estão inflamadas.

Biotransformação

O aztreonam não é metabolizado extensamente. O principal metabolito é inativo e é formado por hidrólise do anel beta-lactâmico. Os dados da recuperação indicam que cerca de 10% da dose são excretados sob a forma deste metabolito. Não foi observada metabolização do avibactam em preparações de fígado humano (microsomas e hepatócitos). O avibactam inalterado foi o principal componente relacionado com o fármaco encontrado no plasma e urina humanos após a administração de [¹⁴C]-avibactam.

Eliminação

As semividas terminais ($t_{1/2}$) do aztreonam e do avibactam são de aproximadamente 2 a 3 horas após administração intravenosa.

O aztreonam é excretado na urina através de secreção tubular ativa e de filtração glomerular. Aproximadamente 75% a 80% de uma dose intravenosa ou intramuscular são recuperados na urina. Os componentes de radioatividade urinária foram aztreonam inalterado (aproximadamente 65% recuperados no prazo de 8 horas), o produto inativo da hidrólise do anel β -lactâmico do aztreonam (aproximadamente 7%) e metabolitos desconhecidos (aproximadamente 3%). Aproximadamente 12% do aztreonam é excretado nas fezes.

O avibactam é excretado inalterado na urina com uma depuração renal de aproximadamente 158 ml/min, sugerindo secreção tubular ativa para além da filtração glomerular. A percentagem de fármaco inalterado excretado na urina foi independente da dose administrada e representava 83,8% a 100% da dose de avibactam no estado estacionário. Menos de 0,25% do avibactam são excretados nas fezes.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de ambos, aztreonam e avibactam, é aproximadamente linear ao longo do intervalo

de doses estudado (1500 mg a 2000 mg de aztreonam; 375 mg a 600 mg de avibactam). Em adultos saudáveis com função renal normal não foi observada acumulação apreciável de aztreonam ou avibactam após múltiplas perfusões intravenosas de 1500 mg/500 mg de aztreonam/avibactam administradas a cada 6 horas durante um máximo de 11 dias.

Populações específicas

Compromisso renal

A eliminação do aztreonam e do avibactam encontra-se diminuída em doentes com compromisso renal. Os aumentos médios na AUC do avibactam são de 2,6 vezes, 3,8 vezes, 7 vezes e 19,5 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro (aqui definido como uma ClCr de 50 a 79 ml/min), moderado (aqui definido como uma ClCr de 30 a 49 ml/min), grave (ClCr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise) e doença renal terminal, respetivamente, comparado com indivíduos com função renal normal (aqui definida como uma ClCr > 80 ml/min). É necessário ajuste da dose em doentes com uma ClCr ≤ 50 ml/min, ver secção 4.2.

Compromisso hepático

Não foi estudada a farmacocinética de avibactam em doentes com qualquer grau de compromisso hepático. Como o aztreonam e o avibactam não parecem passar por metabolismo hepático significativo, não é expectável que a depuração sistémica de qualquer uma das substâncias ativas seja significativamente alterada pelo compromisso hepático.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Nos idosos, a semivida de eliminação média do aztreonam e do avibactam está aumentada e a depuração plasmática está diminuída, consistente com a redução associada à idade da depuração renal do aztreonam e do avibactam.

População pediátrica

A farmacocinética de aztreonam/avibactam não foi avaliada em doentes pediátricos.

Sexo, raça e peso corporal

A farmacocinética de aztreonam/avibactam não é significativamente afetada pelo sexo ou pela raça. Numa análise de farmacocinética populacional de aztreonam/avibactam, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nas exposições em doentes adultos com um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² comparado com adultos com um IMC < 30 kg/m².

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Aztreonam

Os dados não clínicos do aztreonam não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com aztreonam por via intravenosa.

Avibactam

Os dados não clínicos do avibactam não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com avibactam.

Toxicidade da associação de aztreonam e avibactam

Um estudo de toxicologia da associação com 28 dias de duração em ratos indicou que o avibactam não alterou o perfil de segurança do aztreonam, quando administrados em associação.

Toxicidade reprodutiva

Os estudos em animais com aztreonam não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade, gestação, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Em coelhas grávidas às quais foram administrados 300 a 1000 mg/kg/dia de avibactam, constatou-se um peso fetal médio inferior e atraso na ossificação relacionados com a dose, potencialmente relacionados com toxicidade materna. Os níveis de exposição plasmática com o NOAEL materno e fetal (100 mg/kg/dia) indicam margens de segurança moderadas a baixas.

Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal ou fertilidade no rato. No rato, após a administração de avibactam durante a gestação e a lactação, não houve qualquer efeito na sobrevivência, crescimento ou desenvolvimento das crias, no entanto, houve um aumento na incidência da dilatação da pélvis renal e ureteres em menos de 10% das crias com exposições maternas superiores ou iguais a aproximadamente 2,8 vezes as exposições terapêuticas humanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Arginina

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Pó seco

3 anos.

Após a reconstituição

O frasco para injetáveis reconstituído deve ser utilizado no prazo de 30 minutos para a preparação do saco de perfusão ou da solução *stock* que fornece a dose apropriada de ATM-AVI para perfusão intravenosa.

Após a diluição

Sacos de perfusão

Se a solução intravenosa for preparada com solução injetável de cloreto de sódio (0,9%) ou solução de lactato de Ringer, a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para 24 horas a 2 °C – 8 °C seguida de um período máximo de 12 horas até 30 °C.

Se a solução intravenosa for preparada com solução injetável de glicose (5%), a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para 24 horas a 2 °C – 8 °C seguida de um período máximo de 6 horas até 30 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não podem exceder os acima indicados.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro (Tipo I) de 30 ml fechado com uma rolha de borracha (clorobutílica) e selo de alumínio com cápsula de fecho do tipo *flip-off*.

O medicamento é fornecido em embalagens com 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis estéril e o concentrado resultante tem de ser diluído imediatamente antes de utilizar. A solução reconstituída é límpida, incolor a amarela e isenta de partículas visíveis.

Devem ser utilizadas técnicas asséticas padrão para a preparação e administração da solução. As doses têm de ser preparadas num saco de perfusão de tamanho apropriado.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas de matéria antes da administração.

Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.

O intervalo de tempo total entre o início da reconstituição e a conclusão da preparação da perfusão intravenosa não deve exceder 30 minutos.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) é uma associação medicamentosa; cada frasco para injetáveis contém 1,5 g de aztreonam e 0,5 g de avibactam num rácio fixo de 3:1.

Instruções para preparar doses para adultos num SACO DE PERFUSÃO:

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução para perfusão com uma concentração final de 1,5-40 mg/ml de **aztreonam** e de 0,50-13,3 mg/ml de **avibactam**. Todos os cálculos devem ser realizados antes de iniciar estes passos.

1. Prepare a **solução reconstituída (131,2 mg/ml de aztreonam e 43,7 mg/ml de avibactam)**:
 - a) Introduza a agulha através do fecho do frasco para injetáveis e injete 10 ml de água para preparações injetáveis estéril.
 - b) Retire a agulha e agite o frasco para injetáveis com suavidade para obter uma solução límpida, incolor a amarela e isenta de partículas.
2. Prepare a **solução final** para a perfusão (a concentração final tem de ser de **1,5-40 mg/ml** de aztreonam e **0,50-13,3 mg/ml** de avibactam):

Saco de perfusão: dilua ainda mais a solução reconstituída, transferindo um volume devidamente calculado da solução reconstituída para um saco de perfusão contendo qualquer uma das seguintes opções: solução injetável de cloreto de sódio (0,9%), solução injetável de glicose (5%) ou solução de lactato de Ringer.

Consultar a Tabela 4 a seguir.

Tabela 4. Preparação de Emblaveo para doses para adultos num SACO DE PERFUSÃO

Dose total (aztreonam/avibactam)	Volume a extrair do(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s)	Volume final após diluição no saco de perfusão^{a,b}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml a 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml a 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml a 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml a 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml a 250 ml
Todas as outras doses	Volume (ml) calculado com base na dose necessária: Dose (mg de aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml de aztreonam Ou Dose (mg de avibactam) ÷ 43,7 mg/ml de avibactam	O volume (ml) vai variar com base nos tamanhos de saco de perfusão disponíveis e na concentração final preferida (Tem de ser de 1,5-40 mg/ml de aztreonam e 0,50-13,3 mg/ml de avibactam)

- a Diluir de modo a obter uma concentração final de aztreonam de 1,5-40 mg/ml (concentração final de avibactam de 0,50-13,3 mg/ml) para estabilidade em utilização até 24 horas a 2 °C – 8 °C seguida de um máximo de 12 horas até 30 °C para sacos de perfusão contendo solução injetável de cloreto de sódio (0,9%) ou solução de lactato de Ringer.
- b Diluir de modo a obter uma concentração final de aztreonam de 1,5-40 mg/ml (concentração final de avibactam de 0,50-13,3 mg/ml) para estabilidade em utilização até 24 horas a 2 °C – 8 °C seguida de um máximo de 6 horas até 30 °C para sacos de perfusão contendo solução injetável de glicose (5%).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1808/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de abril de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão
aztreonam/avibactam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1,5 g de aztreonam e avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém arginina e sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.
10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.
Frasco para injetáveis de utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Consultar o folheto informativo quanto ao prazo de validade do medicamento reconstituído e diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1808/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pó para concentrado
aztreonam/avibactam
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Emblaveo 1,5 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão aztreonam/avibactam

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Emblaveo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Emblaveo
3. Como utilizar Emblaveo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Emblaveo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Emblaveo e para que é utilizado

O que é Emblaveo

Emblaveo é um antibiótico que contém duas substâncias ativas, o aztreonam e o avibactam.

- O aztreonam pertence a um grupo de antibióticos chamados “monobactams”. É capaz de matar determinados tipos de bactérias (as chamadas bactérias Gram-negativo).
- O avibactam é um “inibidor das beta-lactamases” que ajuda o aztreonam a matar algumas bactérias que este não consegue matar por si só.

Para que é utilizado Emblaveo

Emblaveo é utilizado em adultos para tratar:

- infeções bacterianas complicadas do abdómen (estômago e intestinos), nos casos em que a infeção se disseminou para a cavidade abdominal (espaço dentro do abdómen);
- pneumonia adquirida no hospital (uma infeção bacteriana dos pulmões que se contrai nos hospitais), incluindo pneumonia associada a ventilador (uma pneumonia que se desenvolve em doentes ligados a uma máquina chamada “ventilador” para os ajudar a respirar);
- infeções complicadas (difíceis de tratar pois disseminaram-se para outras partes do corpo ou o doente tem outros problemas de saúde) do trato urinário, incluindo pielonefrite (infeção dos rins);
- infeções causadas por bactérias Gram-negativo que outros antibióticos podem não conseguir matar.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Emblaveo

Não lhe deve ser administrado Emblaveo se:

- tem alergia ao aztreonam, ao avibactam ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- alguma vez teve uma reação alérgica grave (inchaço da face, mãos, pés, lábios, língua ou garganta; ou dificuldade em engolir ou respirar; ou uma reação na pele grave) a outros antibióticos que pertencem aos grupos das penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemos.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Emblaveo se:

- alguma vez teve qualquer reação alérgica (mesmo que tenha sido apenas uma erupção na pele) a outros antibióticos. Os sinais de reação alérgica incluem comichão, uma erupção na pele ou dificuldade em respirar;
- se tem problemas de rins ou se está a tomar medicamentos que afetam a função renal, tais como outros antibióticos chamados aminoglicosídeos (estreptomicina, neomicina, gentamicina). Se a sua função renal estiver afetada, o seu médico poderá dar-lhe uma dose mais baixa de Emblaveo e poderá querer que faça análises ao sangue a intervalos regulares durante o tratamento, para controlar a função dos seus rins. Além disso, poderá estar em risco acrescido de desenvolver efeitos indesejáveis graves que afetam o sistema nervoso, tal como encefalopatia (um distúrbio do cérebro que pode ser causado por uma doença, lesão, medicamentos ou produtos químicos) devido a níveis aumentados de Emblaveo no sangue, a menos que a dose seja reduzida. Os sintomas de encefalopatia incluem confusão, convulsões e alteração da função mental (ver secção 3: Se utilizar mais Emblaveo do que deveria);
- se tem quaisquer problemas do fígado. O seu médico poderá querer que faça análises ao sangue a intervalos regulares durante o tratamento, para controlar a função do seu fígado, uma vez que foram observados aumentos das enzimas hepáticas com Emblaveo.
- se estiver a tomar medicamentos chamados anticoagulantes (medicamentos que impedem o sangue de coagular). Emblaveo pode afetar a coagulação do sangue. O seu médico vai monitorizar os seus níveis sanguíneos se a sua dose de anticoagulantes precisar de ser alterada durante o tratamento com Emblaveo.

Fale com o seu médico se, após iniciar o tratamento com Emblaveo, tiver:

- diarreia intensa, prolongada ou sanguinolenta. Pode ser um sinal de uma inflamação do intestino grosso. Pode ser necessário interromper o tratamento com Emblaveo e iniciar um tratamento específico para a diarreia (ver secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis);
- outras infeções. Existe uma pequena probabilidade de contrair uma infeção diferente causada por outra bactéria durante ou após o tratamento com Emblaveo.

Análises clínicas

Informe o seu médico de que está a tomar Emblaveo, caso vá fazer quaisquer análises. Isto porque pode obter um resultado anormal numa análise chamada teste de Coombs direto ou indireto. Esta análise procura anticorpos que atacam os seus glóbulos vermelhos.

Crianças e adolescentes

Emblaveo não deve ser utilizado em doentes pediátricos ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque se desconhece se o medicamento é seguro para ser utilizado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Emblaveo

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Fale com o seu médico antes de utilizar Emblaveo se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Um medicamento para a gota chamado probenecida.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento pode ser prejudicial para o feto. Apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o médico considerar que é necessário e somente se o benefício para a mãe ultrapassar o risco para o feto.

Este medicamento pode passar para o leite materno. Se está a amamentar, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com este medicamento, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Emblaveo pode causar efeitos indesejáveis, tais como tonturas, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas se sentir efeitos indesejáveis, tais como tonturas (ver secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis).

Emblaveo contém sódio

Este medicamento contém aproximadamente 44,6 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 2,2% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Emblaveo

Emblaveo vai ser-lhe administrado por um médico ou enfermeiro.

Que quantidade utilizar

Emblaveo é administrado diretamente numa veia (“perfusão intravenosa”). A dose habitual é de um frasco para injetáveis (que contém 1,5 g de aztreonam e 0,5 g de avibactam) a cada 6 horas. A primeira dose é mais elevada (2 g de aztreonam e 0,67 g de avibactam). A perfusão vai demorar 3 horas. Um ciclo de tratamento dura habitualmente entre 5 até 14 dias, dependendo do tipo de infeção que tem e da forma como responde ao tratamento.

Pessoas com problemas de rins

Se tem problemas de rins, o seu médico poderá reduzir a sua dose e aumentar o tempo entre as doses. Isto porque Emblaveo é removido do organismo pelos rins. Se a sua função renal estiver afetada, os seus níveis de Emblaveo podem estar aumentados.

Se lhe for administrado mais Emblaveo do que deveria

Emblaveo vai ser-lhe administrado por um médico ou enfermeiro, por isso é improvável que receba uma dose mais elevada deste medicamento. Contudo, se tiver efeitos indesejáveis ou se pensa que lhe administraram demasiado Emblaveo, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente. Tem de informar o seu médico se sentir confusão, função mental alterada, problemas do movimento ou convulsões.

Caso uma dose de Emblaveo tenha sido esquecida

Se pensa que se esqueceu de uma dose, fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico imediatamente se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves - poderá precisar de tratamento médico urgente:

- Inchaço da face, lábios, olhos, língua e/ou garganta, urticária e dificuldade em engolir ou respirar. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica ou de angioedema, o que pode ser potencialmente fatal.
- Diarreia intensa, persistente ou sanguinolenta (que pode estar associada a dor de barriga ou febre). Pode ocorrer durante ou após o tratamento com antibióticos e pode ser um sinal de uma inflamação intestinal grave. Se isto acontecer, não tome medicamentos para parar ou abrandar os movimentos intestinais.

- Aparecimento súbito de uma erupção na pele ou formação de bolhas ou descamação da pele graves, possivelmente acompanhado por febre alta ou dor nas articulações (podem ser sinais de condições médicas mais graves, tais como necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa, eritema multiforme).

Estes efeitos indesejáveis graves são pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente se notar qualquer um dos efeitos indesejáveis seguintes:

Frequentes: (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos – revelado em análises ao sangue
- Alteração do número de alguns tipos de células do sangue (designadas por “plaquetas”) – revelado em análises ao sangue
- Confusão
- Tonturas
- Diarreia
- Enjoos (náuseas) ou vômitos
- Dor de estômago
- Aumento de determinadas enzimas do fígado - revelado em análises ao sangue
- Erupção na pele
- Inflamação de uma veia
- Inflamação de uma veia associada a um coágulo de sangue
- Dor ou inchaço no local de injeção
- Febre

Pouco frequentes: (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Aumento do número de alguns tipos de glóbulos brancos (designados por “eosinófilos” e “leucócitos”) – revelado em análises ao sangue
- Dificuldade em adormecer e em permanecer adormecido
- Encefalopatia (uma doença que afeta o cérebro e que causa alteração do estado mental e confusão)
- Dor de cabeça
- Sensação reduzida ao toque, dor e temperatura na boca
- Alteração do paladar
- Batimentos cardíacos aumentados
- Hemorragia
- Diminuição da tensão arterial
- Vermelhidão da face
- Contração excessiva dos músculos das vias respiratória, o que causa dificuldade em respirar
- Hemorragia do estômago
- Feridas na boca
- Aumento dos níveis de algumas substâncias presentes no sangue (gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatinina)
- Comichão
- Manchas púrpura semelhantes a nódoas negras, pequenos pontos vermelhos
- Transpiração excessiva
- Dor no peito
- Fraqueza muscular

Raros: (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Infecções fúngicas na vagina
- Níveis baixos de células do sangue (pancitopenia)

- Diminuição significativa de um tipo de glóbulos brancos (designados por “neutrófilos”) que combatem as infeções – revelado em análises ao sangue
- Prolongamento do tempo que um corte demora a parar de sangrar
- Formação espontânea de nódos negros
- Resultado anormal numa análise chamada teste de Coombs direto ou indireto. Esta análise procura anticorpos que atacam os seus glóbulos vermelhos.
- Convulsões
- Sensações, tais como dormência, formigueiro, picadas
- Visão dupla
- Tonturas
- Zumbidos ou silvos nos ouvidos
- Dificuldade em respirar
- Sons respiratórios anormais (pieira)
- Espirros
- Nariz entupido (congestão nasal)
- Mau hálito
- Inflamação do fígado
- Amarelecimento da pele e dos olhos
- Dor muscular
- Hipersensibilidade dolorosa da mama
- Sensação geral de mal-estar

Desconhecida: (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Superinfeção (uma nova infeção que ocorre após ter sido tratado para a sua infeção atual)

Dor súbita no peito, que pode ser um sinal de uma reação alérgica potencialmente grave, chamada síndrome de Kounis, a qual tem sido detetada com outros medicamentos do mesmo tipo. Se isto acontecer, fale com um médico ou enfermeiro imediatamente.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Emblaveo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Emblaveo

- As substâncias ativas são o aztreonam e o avibactam. Cada frasco para injetáveis contém 1,5 g de aztreonam e avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam (ver secção 2: Emblaveo contém

- sódio).
- O outro componente é a arginina.

Qual o aspeto de Emblaveo e conteúdo da embalagem

Emblaveo é um pó para concentrado para solução para perfusão branco a ligeiramente amarelo fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho do tipo *flip-off*. Está disponível em embalagens com 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de prescrever.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto com solução injetável de cloreto de sódio (0,9%), solução injetável de glicose (5%) ou solução de lactato de Ringer, tal como mencionado mais à frente.

O pó tem de ser reconstituído com água estéril para preparações injetáveis e o concentrado resultante tem de ser diluído imediatamente antes de utilizar. A solução reconstituída é límpida, incolor a amarela e isenta de partículas visíveis.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) é uma associação medicamentosa; cada frasco para injetáveis contém 1,5 g de aztreonam e 0,5 g de avibactam num rácio fixo de 3:1.

Devem ser utilizadas técnicas assépticas padrão para a preparação e administração da solução. As doses têm de ser preparadas num saco de perfusão de tamanho apropriado.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas de matéria antes da administração.

Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.

O intervalo de tempo total entre o início da reconstituição e a conclusão da preparação da perfusão intravenosa não deve exceder 30 minutos.

Instruções para preparar doses para adultos num SACO DE PERFUSÃO:

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução para perfusão com uma concentração final de 1,5-40 mg/ml de **aztreonam** e de 0,50-13,3 mg/ml de **avibactam**. Todos os cálculos devem ser realizados antes de iniciar estes passos.

1. Prepare a **solução reconstituída (131,2 mg/ml de aztreonam e 43,7 mg/ml de avibactam)**:
 - a) Introduza a agulha através do fecho do frasco para injetáveis e injete 10 ml de água para preparações injetáveis estéril.
 - b) Retire a agulha e agite o frasco para injetáveis com suavidade para obter uma solução límpida, incolor a amarela e isenta de partículas.
2. Prepare a **solução final** para a perfusão (a concentração final tem de ser de **1,5-40 mg/ml** de aztreonam e **0,50-13,3 mg/ml** de avibactam):

Saco de perfusão: dilua ainda mais a solução reconstituída, transferindo um volume devidamente calculado da solução reconstituída para um saco de perfusão contendo qualquer uma das seguintes opções: solução injetável de cloreto de sódio (0,9%), solução injetável de glicose (5%) ou solução de lactato de Ringer.

Consultar a Tabela 1 a seguir.

Tabela 1: Preparação de Emblaveo para doses para adultos num SACO DE PERFUSÃO

Dose total (aztreonam/avibactam)	Volume a extrair do(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s)	Volume final após diluição no saco de perfusão ^{1,2}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml a 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml a 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml a 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml a 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml a 250 ml
Todas as outras doses	Volume (ml) calculado com base na dose necessária: Dose (mg de aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml de aztreonam Ou Dose (mg de avibactam) ÷ 43,7 mg/ml de avibactam	O volume (ml) vai variar com base nos tamanhos de saco de perfusão disponíveis e na concentração final preferida (Tem de ser de 1,5-40 mg/ml de aztreonam e 0,50-13,3 mg/ml de avibactam)

- 1 Diluir de modo a obter uma concentração final de aztreonam de 1,5-40 mg/ml (concentração final de avibactam de 0,50-13,3 mg/ml) para estabilidade em utilização durante até 24 horas a 2 °C – 8 °C seguida de um máximo de 12 horas até 30 °C para sacos de perfusão contendo solução injetável de cloreto de sódio (0,9%) ou solução de lactato de Ringer.
- 2 Diluir de modo a obter uma concentração final de aztreonam de 1,5-40 mg/ml (concentração final de avibactam de 0,50-13,3 mg/ml) para estabilidade em utilização durante até 24 horas a

2 °C – 8 °C seguida de um máximo de 6 horas até 30 °C para sacos de perfusão contendo solução injetável de glicose (5%).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não podem exceder os acima indicados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.