

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne med känd effekt:

Emblaveo innehåller cirka 44,6 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

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

Vit till svagt gul frystorkad kaka.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

Typ av infektion	Dos av aztreonam-avibaktam		Infusionstid	Doseringsintervall	Behandlingstid
	Laddning	Underhåll			
komplicerad intraabdominell infektion ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timmar	Var 6:e timme	5-10 dagar
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timmar	Var 6:e timme	7-14 dagar
cUVI, inklusive pyelonefrit	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timmar	Var 6:e timme	5-10 dagar
Infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 timmar	Var 6:e timme	Behandlingstid i enlighet med infektionssättele och

patienter med begränsad behandlingsoptionsalternativ					kan pågå i upp till 14 dagar
------------------------------------------------------	--	--	--	--	------------------------------

^a Beräknat med Cockcroft-Gault-formeln.

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

		Infusionstid	
--	--	---------------------	--

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

^a Beräknat med Cockcroft-Gault-formeln.

^b Dosrekommendationer baseras på farmakokinetikmodellering och -simulering.

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

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

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

Det finns inte tillräckligt med data för att göra några rekommendationer beträffande doseringsjustering för patienter som genomgår någon annan njurersättningsterapi än hemodialys

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringsätt

Intravenös användning.

Emblaveo administreras som en intravenös infusion under 3 timmar.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Begränsningar med kliniska data

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

Användningen av aztreonam-avibaktam för att behandla infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ bygger på farmakokinetisk/farmakodynamisk analys av aztreonam-avibaktam och begränsade data från den randomiserade kliniska studien av 422 vuxna med komplicerad intraabdominell infektion eller sjukhusförvärd pneumoni/ventilatorassocierad pneumoni (varav

17 patienter med karbapenemresistenta [meropenemresistenta] organismer behandlades med Emblaveo) och den randomiserade kliniska studien av 15 vuxna (varav 12 patienter behandlades med Emblaveo) med allvarliga infektioner som orsakades av metallobetalaktamasproducerande gramnegativa bakterier (se avsnitt 5.1).

Aktivitetsspektrum för aztreonam-avibaktam

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

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

Clostridioides difficile-associerad diarré

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

behandlingen med Emblaveo och administrering av specifik behandling för *C. difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges.

Icke-känsliga organismer

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

Förlängning av protrombintid/ökad aktivitet från orala antikoagulantia

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

Interferens med serologisk provtagning

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller ungefär 44,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,2 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av aztreonam eller avibaktam hos gravida kvinnor. Data från djurstudier med aztreonam tyder inte på direkta eller indirekta

reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Data från djurstudier med avibaktam har visat på reproduktionstoxikologiska effekter utan evidens på teratogena effekter (se avsnitt 5.3),

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

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

Tabell 3. Frekvens av läkemedelsbiverkningar presenterade efter organsystem

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Vulvovaginal kandidos Vaginal infektion	Superinfektion
Blodet och lymfsystemet	Anemi Trombocytos I Trombocytopeni	Förhöjt eosinofilanta Leukocytos	Pancytopeni Neutropeni Förlängd protrombintid Förlängd aktiverad partiell trombo plastintid Positivt Coombs test	

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Positivt direkt Coombs test Positivt indirekt Coombs test	
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion Överkänslighet mot läkemedel		
Psykiatriska tillstånd	Förvirring	Insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Encefalopati Huvudvärk Oral hypoestesi Dysgeusi	Krampanfall Parestesi	
Ögon			Diplopi	

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Öron och balansorgan			Vertigo Tinnitus	
Hjärtat		Extrasystolier		
Blodkärl		Blödning Hypotoni Rodnad		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Bronkospasmer	Dyspné Väsande andning Nysningar Nästappa	
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Kräkningar	<i>Clostridium difficile</i> -kolit Gastrointestinal blödning	Pseudomonas kolit Dålig andedräkt	

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	Buksmärta	Munsår		
Lever och gallvägar	Förhöjt aspartatami notransferas Förhöjt alaninaminot ransferas Förhöjda tra nsaminaser	Förhöjt gammagluta myltransfera s Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	Hepatit Gulsot	
Hud och sub kutan vävna d	Utslag	Angioödem Toxisk epidermal nekrolys Exfoliativ der matit Erythema multiforme Purpura		

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Urtikaria Petekier Pruritus Hyperhidros		
Muskuloskel etala systemet och bindväv			Myalgi	
Njurar och urinvägar		Förhöjt kreat inin i blodet		
Reproduktio nsor-gan och bröstkörtel			Ömma bröst	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngsstället	Flebit Tromboflebit	Obehag i brösten Asteni	Allmän sjukdomskän sla	

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	Extravaserin g vid infusionsställ et Smärta vid injektionsstäl let Feber			

Kounis syndrom

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

Vid behov kan aztreonam och avibaktam delvis avlägsnas genom hemodialys.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Resistens

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

Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibakteriella medel

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

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för aztreonam/avibaktam och listas här:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-con>

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Antibakteriell aktivitet mot specifika patogener

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

Aeroba gramnegativa organismer

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

- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Raoultella ornithinolytica*
- *Serratia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

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

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

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän introduktion

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

Distribution

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

Aztreonam passerar placenta och utsöndras i bröstmjolk.

Aztreonams penetration in i pulmonell epitelvätska har inte studerats kliniskt. Ett genomsnittligt förhållande mellan

koncentration i bronkialsekret och koncentration i serum på 21 % till 60 % har rapporterats hos intuberade patienter efter 2 till 8 timmar efter en intravenös enkeldos av 2 g aztreonam.

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Specifika populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter (≥ 65 år)

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

Pediatrik population

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

Kön, etniskt ursprung och kroppsvikt

Farmakokinetiken för aztreonam-avibaktam påverkas inte nämnvärt av kön eller etniskt ursprung. I en populationsfarmakokinetisk analys av aztreonam-avibaktam observerades inga kliniskt relevanta skillnader i exponering hos vuxna patienter med kroppsmasseindex (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ jämfört med vuxna patienter med BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aztreonam

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

Avibaktam

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

Toxicitet för aztreonam och avibaktam i kombination

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

Reproduktionstoxicitet

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

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Arginin

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Torrt pulver

30 månader.

Efter beredning

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

Efter spädning

Infusionspåsar

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

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Läkemedlet levereras i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt beträffande partiklar före administrering.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

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

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

Anvisningar till förberedning av vuxendoser i INFUSIONSPÅSE:

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

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

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

Se tabell 4 nedan.

Tabell 4. Förberedelse av Emblaveo för vuxendoser i INFUSIONSPÅSE

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

^a Späd till slutlig koncentration av aztreonam på 1,5–40 mg/ml (slutlig koncentration av avibaktam på 0,50–13,3 mg/ml) för en stabilitet vid användning på upp till 24 timmar vid 2 °C–8 °C, följt

av upp till 12 timmar vid högst 30 °C för infusionspåsar som innehåller natriumklorid 9 mg/ml(0,9 %) injektionsvätska, lösning eller Ringers laktatlösning.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1808/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 22 april 2024

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2025. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.