

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emblaveo 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam (als Avibactam-Natrium).

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 131,2 mg Aztreonam und 43,7 mg Avibactam (siehe Abschnitt 6.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Emblaveo enthält ca. 44,6 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißer bis schwach gelber lyophilisierter Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonien (VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Emblaveo für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten anzuwenden.

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min
Tabelle 1 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsattdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.

Tabelle 1. Empfohlene intravenöse Dosis nach Art der Infektion bei erwachsenen Patienten mit CrCl > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis Aztreonam/ Avibactam		Infusionsdauer	Dosierungsintervall	Dauer der Behandlung
	Aufsättigung	Erhaltung			
cIAI ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
HAP, einschließlich VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	7 – 14 Tage
cUTI, einschließlich Pyelonephritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	Die Dauer hängt vom Infektionsort ab und kann bis zu 14 Tage fortgesetzt werden

a Mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.

B Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl > 50 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 2 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsättigungsdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.

Tabelle 2. Empfohlene Dosis für Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min

Geschätzte CrCl (ml/min) ^a	Dosis Aztreonam/ Avibactam ^b		Infusionsdauer	Dosierungsintervall
	Aufsättigung	Erhaltung		
> 30 bis ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden
> 15 bis ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 Stunden	Alle 8 Stunden
≤ 15 ml/min, unter intermittierender Hämodialyse ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 Stunden	Alle 12 Stunden

a Mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.

b Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischer Modellierung und Simulation.

c Sowohl Aztreonam als auch Avibactam werden durch Hämodialyse entfernt. An Hämodialyse-Tagen sollte Emblaveo nach Beendigung der Hämodialyse verabreicht werden.

d Aztreonam/ Avibactam sollte nicht bei Patienten mit einer CrCl ≤ 15 ml/min angewendet werden, es sei denn, es wird eine Hämodialyse oder eine andere Form der Nierenersatztherapie eingeleitet.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Empfehlungen zur Dosisanpassung für Patienten zu geben, die sich einer anderen Nierenersatztherapie als einer Hämodialyse unterziehen (z. B. kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration oder Peritonealdialyse). Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) erhalten, benötigen eine höhere Dosis als Patienten unter Hämodialyse. Bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, sollte die Dosis in Abhängigkeit von der CRRT-Clearance (CLCRRT in ml/min) angepasst werden.

Leberfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emblaveo bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Emblaveo wird als intravenöse Infusion über 3 Stunden verabreicht.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Gruppe von Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Therapiebeginn sollte festgestellt werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Aztreonam oder andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese aufweist. Emblaveo ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen in der Anamnese schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Beta-Lactam-Antibiotika aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3). Zudem sollte Aztreonam/ Avibactam bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen jeglicher Art gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Emblaveo unverzüglich beendet werden und es sind geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird während der Behandlung mit Emblaveo eine engmaschige Überwachung empfohlen. Aztreonam und Avibactam werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, daher sollte die Dosis entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach der Anwendung von Aztreonam wurden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und im Zusammenhang mit einer Beta-Lactam-Überdosierung gelegentlich neurologische Folgeerkrankungen (z. B. Enzephalopathie, Verwirrtheit, Epilepsie, Bewusstseinsstörung, Bewegungsstörungen) berichtet (siehe Abschnitt 4.9).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykosiden) kann die Nierenfunktion nachteilig beeinflussen. Bei Patienten mit einer sich verändernden Nierenfunktion sollte die CrCl überwacht und die Dosis von Emblaveo entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionseinschränkung

Bei der Anwendung von Emblaveo wurden erhöhte Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung wird während der Behandlung mit Emblaveo eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Limitationen der klinischen Daten

Die Anwendung von Aztreonam/ Avibactam zur Behandlung von Patienten mit cIAI, HAP, einschließlich VAP, und cUTI, einschließlich Pyelonephritis, basiert auf Erfahrungen mit Aztreonam allein, pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Aztreonam/ Avibactam und auf begrenzten Daten aus der randomisierten klinischen Studie an 422 Erwachsenen mit cIAI oder HAP/VAP.

Die Anwendung von Aztreonam/ Avibactam zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen basiert auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Aztreonam/ Avibactam und auf begrenzten Daten aus der randomisierten klinischen Studie an 422 Erwachsenen mit cIAI oder HAP/VAP (darunter 17 Patienten mit Carbapenem-resistenten [Meropenem-resistenten] Erregern, die mit Emblaveo behandelt wurden) sowie auf der randomisierten klinischen Studie an 15 Erwachsenen (darunter 12 Patienten, die mit Emblaveo behandelt wurden) mit schweren Infektionen aufgrund Metallo-Beta-Lactamase(MBL)-produzierender Gram-negativer Bakterien (siehe Abschnitt 5.1).

Wirkpektrum von Aztreonam/ Avibactam

Aztreonam hat eine geringe oder keine Wirkung gegen die meisten *Acinetobacter* spp., Gram-positiven Erreger und Anaerobier (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe sollten angewendet werden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Das inhibitorische Spektrum von Avibactam beinhaltet viele der Enzyme, die Aztreonam inaktivieren, einschließlich Beta-Lactamasen der Ambler-Klassen A und C. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren. Aztreonam ist im Allgemeinen stabil gegenüber einer Hydrolyse durch Enzyme der Klasse B (siehe Abschnitt 5.1).

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Im Zusammenhang mit Aztreonam wurde über *Clostridioides (C.) difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) und pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von Emblaveo auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte ein Abbruch der Behandlung mit Emblaveo und die Einleitung einer spezifischen Therapie gegen *C. difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht verabreicht werden.

Nicht-empfindliche Erreger

Die Anwendung von Emblaveo kann ein übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Erreger zur Folge haben, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erforderlich machen kann.

Verlängerung der Prothrombinzeit/erhöhte Wirkung oraler Antikoagulanzen

Bei Patienten, die Aztreonam erhalten, wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei der gleichzeitigen Verschreibung oraler Antikoagulanzen ist eine geeignete Überwachung durchzuführen und die Dosis bei Bedarf anzupassen, um den gewünschten Grad an Antikoagulation aufrecht zu erhalten.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Während der Behandlung mit Aztreonam kann es zur Entwicklung eines positiven direkten oder indirekten Coombs-Tests (direkter oder indirekter Antiglobulintest) kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 44,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Emblaveo kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte im Hinblick auf die Gesamt-Natriummenge aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aztreonam und Avibactam sind *in-vitro* Substrate der organischen Anionentransporter OAT1 und OAT3 was zur aktiven Aufnahme aus dem Blutkompartiment beitragen und damit die Ausscheidung über die Nieren beeinflussen kann. Probenecid (ein potenter OAT-Inhibitor) inhibiert die Aufnahme von Avibactam *in-vitro* um 56 % bis 70 % und hat daher bei gleichzeitiger Gabe das Potenzial, die Eliminierung von Avibactam zu verändern. Da keine klinische Studie zu Wechselwirkungen von Aztreonam/ Avibactam und Probenecid durchgeführt wurde, wird die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Probenecid nicht empfohlen.

Aztreonam wird nicht über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. *In-vitro* zeigte Avibactam innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereichs keine signifikante Inhibition von Cytochrom-P450-Enzymen und keine Cytochrom-P450-Induktion. *In-vitro* bewirkt Avibactam innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereichs keine Inhibition der wichtigsten renalen oder hepatischen Transporter; daher wird das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen durch diese Mechanismen als gering betrachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Aztreonam oder Avibactam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien mit Avibactam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt ohne den Nachweis teratogener Auswirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Aztreonam/ Avibactam sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden und wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt.

Stillzeit

Aztreonam wird in Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, die unter 1 % der gleichzeitig bei der Mutter festgestellten Serumspiegel liegen. Es ist nicht bekannt, ob Avibactam in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aztreonam/ Avibactam verzichtet werden soll / die Behandlung mit Aztreonam/ Avibactam zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Aztreonam/ Avibactam auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam oder Avibactam geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es können Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl) auftreten, die möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Aztreonam/ Avibactam (ATM-AVI) behandelten Patienten auftraten, waren Anämie (6,9 %), Diarrhö (6,2 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (6,2 %) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (5,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Monotherapie mit Aztreonam berichtet und/oder während der klinischen Studien der Phasen 2 und 3 mit Emblaveo festgestellt (n = 305).

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Tabelle 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Selten $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vulvovaginale Candidose Vaginale Infektion	Superinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombozytose Thrombozytopenie	Erhöhte Eosinophilenzahl 1 Leukozytose	Panzytopenie Neutropenie	

Tabelle 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100	Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
			Verlängerte Prothrombinzeit Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit Positiver Coombs-Test Positiver direkter Coombs-Test Positiver indirekter Coombs-Test	
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktion Arzneimittelüberempfindlichkeit		
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustand	Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Enzephalopathie Kopfschmerzen Orale Hypoästhesie Dysgeusie	Krampfanfall Parästhesie	
Augenerkrankungen			Diplopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo Tinnitus	
Herzerkrankungen		Extrasystolen		
Gefäßerkrankungen		Blutung Hypotonie Flush		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus	Dyspnoe Giemen Niesen	

Tabelle 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100	Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
			Nasenverstopfung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz	<i>Clostridium difficile</i> -Kolitis Gastrointestinal- blutung Mundulzeration	Pseudomembranöse Kolitis Mundgeruch	
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Aspartat- Aminotransferase- Werte Erhöhte Alanin- Aminotransferase- Werte Erhöhte Transaminasen- Werte	Erhöhte Gamma- Glutamyltransfe- rase-Werte Erhöhte alkalische Phosphatase- Werte im Blut	Hepatitis Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Angioödem Toxische epidermale Nekrolyse Dermatitis exfoliativa Erythema multiforme Purpura Urtikaria Petechien Pruritus Hyperhidrose		
Skelettmuskulatur , Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Erhöhte Kreatinin-Werte im Blut		

Tabelle 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100	Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Brustspannen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis Thrombophlebitis Extravasat an der Infusionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Fieber	Beschwerden in der Brust Asthenie	Unwohlsein	

Kounis-Syndrom

Bei Anwendung mit anderen Beta-Lactam-Antibiotika wurde über ein akutes Koronarsyndrom zusammen mit einer allergischen Reaktion (Kounis-Syndrom) berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann Enzephalopathie, Verwirrtheit, Epilepsie, Bewusstseinsstörungen und Bewegungsstörungen verursachen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Falls notwendig, können Aztreonam und Avibactam teilweise durch Hämodialyse entfernt werden.

Während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung wird die Aztreonam-Dosis zu 38 % und die Avibactam-Dosis zu 55 % entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Beta-Lactam-Antibiotika, Monobactame ATC-Code: J01DF51

Wirkmechanismus

Aztreonam inhibiert die bakterielle Peptidoglycan-Zellwandsynthese nach der Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs), was zur bakteriellen Zelllyse und zum Tod führt. Aztreonam ist im Allgemeinen stabil gegenüber der Hydrolyse durch Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen).

Avibactam ist ein Nicht-Beta-Lactam/ Beta-Lactamase-Inhibitor, der durch die Bildung eines kovalenten Addukts mit dem Enzym wirkt, das hydrolysestabil ist. Avibactam inhibiert sowohl β -Lactamasen der Ambler-Klassen A und C und einige Enzyme der Klasse D, einschließlich der Extended-Spectrum- β -Lactamasen (ESBLs), *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) und OXA-48-Carbapenemasen, als auch AmpC-Enzyme. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren.

Resistenz

Zu den bakteriellen Resistenzmechanismen, die Aztreonam/ Avibactam potenziell beeinträchtigen könnten, zählen Beta-Lactamase-Enzyme, die refraktär gegenüber der Inhibition durch Avibactam sind und Aztreonam hydrolysieren können, mutante oder erworbene PBPs, eine herabgesetzte Permeabilität der äußeren Membran gegenüber beiden Wirkstoffen sowie ein aktiver Efflux beider Wirkstoffe.

Antibakterielle Wirkung in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen

In *in-vitro*-Arzneimittel-Kombinationsstudien wurde weder eine Synergie noch ein Antagonismus zwischen Aztreonam/ Avibactam und Amikacin, Ciprofloxacin, Colistin, Daptomycin, Gentamicin, Levofloxacin, Linezolid, Metronidazol, Tigecyclin, Tobramycin und Vancomycin gezeigt.

Grenzwerte zur Empfindlichkeitstestung

Die MHK (minimalen Hemmkonzentration)- Werte als Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Aztreonam/ Avibactam festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurde gezeigt, dass die antimikrobielle Wirkung von Aztreonam gegenüber spezifischen Erregern am besten mit dem prozentualen Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration korreliert, die über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Aztreonam/ Avibactam liegt, bezogen auf das Dosierungsintervall ($\%fT > \text{MHK von Aztreonam/ Avibactam}$). Für Avibactam ist der pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK-PD)-Index der prozentuale Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration, die die Grenzwertkonzentration überschreitet, bezogen auf das Dosierungsintervall ($\%fT > C_T$).

Antibakterielle Wirkung gegen spezifische Pathogene

In-Vitro-Studien lassen darauf schließen, dass die folgenden Erreger bei fehlenden erworbenen Resistenzmechanismen empfindlich gegenüber Aztreonam/ Avibactam sein könnten:

Aerobe Gram-negative Erreger

- *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-Studien zeigen, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegenüber Aztreonam/Avibactam sind:

- *Acinetobacter* spp.
- Aerobe Gram-positive Erreger
- Anaerobier

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Emblaveo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Bakterien bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

Nach mehrfachen 3-stündigen Infusionen von 1,5 g Aztreonam/0,5 g Avibactam alle 6 Stunden bei Phase 3-Patienten mit normaler Nierenfunktion (n = 127) betrugen der geometrische Mittelwert (CK%) der maximalen Plasmakonzentration ($C_{\max,ss}$) von Aztreonam und Avibactam im *Steady State* und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 24 Stunden ($AUC_{24,ss}$) 54,2 mg/l (40,8) und 11,0 mg/l (44,9) bzw. 833 mg*h/l (45,8) und 161 mg*h/l (47,5). Die pharmakokinetischen Parameter von Aztreonam und Avibactam nach kombinierter Anwendung einer Einzeldosis sowie nach mehreren Dosen Aztreonam/ Avibactam waren ähnlich denen, die bei alleiniger Verabreichung von Aztreonam und Avibactam festgestellt wurden.

Verteilung

Die humane Proteinbindung von Avibactam und Aztreonam ist unabhängig von der Konzentration und gering (ca. 8 % bzw. 38 %). Die Verteilungsvolumina von Aztreonam und Avibactam im *Steady State* waren ähnlich und betrugen nach Mehrfachdosierung von 1,5 g/0,5 g Aztreonam/ Avibactam als 3-stündige Infusion alle 6 Stunden ca. 20 l bzw. 24 l bei Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen.

Aztreonam überwindet die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Der Übertritt von Aztreonam in den Flüssigkeitsfilm des Lungenepithels (epithelial lining fluid, ELF) wurde nicht klinisch untersucht; ein mittleres Verhältnis der Konzentration im Bronchialsekret gegenüber der Konzentration im Serum von 21 % gegenüber 60 % wurde bei intubierten Patienten 2 bis 8 Stunden nach einer einzelnen intravenösen Dosis Aztreonam von 2 g berichtet.

Avibactam tritt in Konzentrationen in den humanen bronchialen ELF über, die ca. 30 % derer im Plasma entsprechen. Die Konzentrations-Zeit-Profile von ELF und Plasma sind ähnlich. Avibactam tritt bei Hautinfektionen an der Infektionsstelle in das subkutane Gewebe über, wobei die Konzentrationen im Gewebe in etwa den freien Arzneimittelkonzentrationen im Plasma entsprechen.

Aztreonam überwindet die intakte Blut-Hirn-Schranke nur geringfügig, was ohne Vorliegen einer Entzündung zu geringen Aztreonam-Konzentrationen im Liquor führt. Bei entzündeten Meningen sind die Konzentrationen im Liquor jedoch erhöht.

Biotransformation

Aztreonam wird in geringem Maße metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist inaktiv und wird durch Öffnung des Beta-Lactam-Ringes infolge von Hydrolyse gebildet. Wiederfindungsdaten zeigen, dass etwa 10 % der Dosis in Form dieses Metaboliten ausgeschieden werden. Es wurde kein Metabolismus von Avibactam in humanen Leberpräparationen beobachtet (Mikrosome und Hepatozyten). Unverändertes Avibactam war die größte arzneimittelbezogene Komponente in humanem Plasma und Urin nach der Gabe von [¹⁴C]-Avibactam.

Elimination

Die terminalen Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) von Aztreonam und Avibactam betragen nach intravenöser Anwendung jeweils ca. 2 bis 3 Stunden.

Aztreonam wird durch aktive tubuläre Sekretion und glomeruläre Filtration in den Urin ausgeschieden. Ca. 75 % bis 80 % einer intravenösen oder intramuskulären Dosis finden sich im Urin wieder. Die Komponenten mit Radioaktivität im Urin waren unverändertes Aztreonam (etwa 65 % innerhalb von 8 Stunden wiedergefunden), das inaktive Beta-Lactam-Ring-Hydrolyse-Produkt von Aztreonam (etwa 7 %) und unbekannte Metaboliten (etwa 3 %). Etwa 12 % des Aztreonams werden mit den Fäzes ausgeschieden.

Avibactam wird unverändert in den Urin ausgeschieden, mit einer renalen Clearance von ca. 158 ml/min, was auf eine aktive tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtration hindeutet. Der Prozentsatz von unverändertem, in den Urin ausgeschiedenem Arzneimittel war unabhängig von der verabreichten Dosis und machte 83,8 % bis 100 % der Avibactam-Dosis im *Steady State* aus. Weniger als 0,25 % des Avibactams werden mit den Fäzes ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Aztreonam und Avibactam sind innerhalb des untersuchten Dosisbereichs (1 500 mg bis 2 000 mg Aztreonam; 375 mg bis 600 mg Avibactam) nahezu linear. Nach mehrfachen intravenösen Infusionen von 1 500 mg/500 mg Aztreonam/Avibactam, angewendet alle 6 Stunden über einen Zeitraum von bis zu 11 Tagen bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, wurde keine nennenswerte Akkumulation von Aztreonam oder Avibactam beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Elimination von Aztreonam und Avibactam ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung herabgesetzt. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (hier definiert als CrCl > 80 ml/min) ist die Avibactam-AUC bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (hier definiert als CrCl 50 bis 79 ml/min), mittlerer Nierenfunktionsstörung (hier definiert als CrCl 30 bis 49 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (hier definiert als CrCl < 30 ml/min, ohne Dialysebedarf) bzw. terminaler Niereninsuffizienz im Durchschnitt 2,6-fach, 3,8-fach, 7-fach bzw. 19,5-fach erhöht. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min ist eine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 4.2.

Leberfunktionseinschränkung

Die Pharmakokinetik von Avibactam bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung jeglichen Grades wurde nicht untersucht. Da Aztreonam und Avibactam offenbar keinen signifikanten hepatischen Metabolismus durchlaufen, ist nicht zu erwarten, dass die systemische Clearance beider Wirkstoffe durch eine Leberfunktionseinschränkung signifikant verändert wird.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit sowohl von Aztreonam als auch Avibactam ist bei älteren Patienten erhöht und die Plasma-Clearance erniedrigt. Diese Daten stimmen mit der altersbedingten Verringerung der renalen Clearance von Aztreonam und Avibactam überein.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Aztreonam/ Avibactam bei pädiatrischen Patienten wurde nicht untersucht.

Geschlecht, ethnische Herkunft und Körpergewicht

Die Pharmakokinetik von Aztreonam/ Avibactam wird durch Geschlecht oder ethnische Herkunft nicht signifikant beeinflusst. In einer populationspharmakokinetischen Analyse zu Aztreonam/ Avibactam wurden bei erwachsenen Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m² im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Expositionen festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aztreonam

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Aztreonam keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Aztreonam bei intravenöser Verabreichung durchgeführt.

Avibactam

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten zu Avibactam keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Avibactam durchgeführt.

Toxizität bei Kombination von Aztreonam und Avibactam

In einer 28-tägigen Kombinationsstudie zur Toxikologie in Ratten zeigte sich, dass Avibactam das Sicherheitsprofil von Aztreonam bei kombinierter Gabe nicht veränderte.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam lassen nicht auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Bezug auf Fertilität, Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

Die Anwendung von Avibactam in Dosierungen von 300 und 1 000 mg/kg/Tag bei trächtigen Kaninchen führte zu einem dosisabhängigen niedrigeren fetalen Gewicht und einer verzögerten Knochenbildung, möglicherweise infolge maternaler Toxizität. Die Expositionshöhen im Plasma bei der maternalen und fetalen Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (*no observed adverse effect level*, NOAEL) (100 mg/kg/Tag) deuten auf einen mittleren bis geringen Sicherheitsabstand hin.

Bei Ratten wurden keine schädigenden Wirkungen im Hinblick auf die embryonale Entwicklung oder Fertilität beobachtet. Nach der Verabreichung von Avibactam an Ratten während der Trächtigkeit und Laktation wurde keine Wirkung auf das Überleben, Wachstum oder die Entwicklung der Jungtiere

festgestellt. Bei maternalen Expositionen, die ca. das 2,8-Fache oder mehr der humantherapeutischen Exposition betragen, trat bei weniger als 10 % der Rattenjungtiere eine Häufung einer Dilatation des Nierenbeckens und der Harnleiter auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver

2 Jahre.

Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte innerhalb von 30 Minuten für die Vorbereitung des Infusionsbeutels oder als Stammlösung für die geeignete ATM-AVI-Dosis für die intravenöse Infusion verwendet werden.

Nach Verdünnung

Infusionsbeutel

Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen, gefolgt von bis zu 12 Stunden bei bis zu 30 °C.

Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen, gefolgt von bis zu 6 Stunden bei bis zu 30 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Diese dürfen die oben angegebenen Werte nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ I), verschlossen mit einem Stopfen (Chlorbutylgummi) und einer Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Kappe.

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das entstandene Konzentrat muss daraufhin unmittelbar vor der Anwendung verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose bis gelbe Lösung ohne sichtbare Partikel.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die Standards für aseptische Techniken zu berücksichtigen. Die Dosen müssen in einem Infusionsbeutel mit geeigneter Größe zubereitet werden.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu überprüfen.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Rekonstitution und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

Emblaveo (Aztreonam/ Avibactam) ist ein Kombinationsarzneimittel. Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam in einem festen Mischungsverhältnis von 3:1.

Anweisungen für die Zubereitung von Dosen für Erwachsene in einem INFUSIONSBEUTEL:

HINWEIS: Das folgende Verfahren beschreibt die Schritte zur Zubereitung einer Infusionslösung mit einer Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml **Aztreonam** und 0,50 – 13,3 mg/ml **Avibactam**. Alle Berechnungen sollten vor Beginn dieser Schritte abgeschlossen sein.

1. Bereiten Sie die **rekonstituierte Lösung (131,2 mg/ml Aztreonam und 43,7 mg/ml Avibactam)** zu:
 - a) Führen Sie die Kanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche ein und injizieren Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke.
 - b) Entfernen Sie die Kanüle und schütteln Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um eine klare, farblose bis gelbe Lösung ohne sichtbare Partikel zu erhalten.
2. Bereiten Sie die **endgültige Infusionslösung** zu (die Endkonzentration muss **1,5 – 40 mg/ml Aztreonam** und **0,50 – 13,3 mg/ml Avibactam** betragen):

Infusionsbeutel: Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung weiter, indem Sie ein korrekt berechnetes Volumen der rekonstituierten Lösung in einen Infusionsbeutel überführen, der eines der folgenden Verdünnungsmittel enthält: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung.

Siehe Tabelle 4 unten.

Tabelle 4. Zubereitung von Emblaveo-Dosen für Erwachsene in einem INFUSIONSBEUTEL

Gesamtdosis (Aztreonam/ Avibactam)	Aus der/den Durchstechflasche(n) mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen	Endgültiges Volumen nach Verdünnung im Infusionsbeutel^{a,b}
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml bis 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml bis 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml bis 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml bis 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml bis 250 ml
Alle anderen Dosen	<p>Berechnung des Volumens (in ml) basierend auf der erforderlichen Dosis:</p> <p>Dosis (mg Aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml Aztreonam</p> <p>oder</p> <p>Dosis (mg Avibactam) ÷ 43,7 mg/ml Avibactam</p>	<p>Das Volumen (ml) variiert basierend auf der verfügbaren Infusionsbeutelgröße und der angestrebten Endkonzentration (muss 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam und 0,50 – 13,3 mg/ml Avibactam betragen).</p>

- a Auf die Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam verdünnen (Endkonzentration für Avibactam von 0,50 – 13,3 mg/ml), um eine gebrauchsfertige Zubereitung mit einer Stabilität von bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C zu erhalten, gefolgt von bis zu 12 Stunden bei bis zu 30 °C in Infusionsbeuteln, die Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung enthalten.
- b Auf die Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam verdünnen (Endkonzentration für Avibactam von 0,50 – 13,3 mg/ml), um eine gebrauchsfertige Zubereitung mit einer Stabilität von bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C zu erhalten, gefolgt von bis zu 6 Stunden bei bis zu 30 °C in Infusionsbeuteln, die Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1808/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emblaveo 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Aztreonam/ Avibactam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam (als Avibactam-Natrium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Arginin und Natrium.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Haltbarkeit des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1808/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Emblaveo 1,5 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Aztreonam/ Avibactam
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Emblaveo 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Aztreonam/ Avibactam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Emblaveo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Emblaveo beachten?
3. Wie ist Emblaveo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Emblaveo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Emblaveo und wofür wird es angewendet?

Was ist Emblaveo?

Emblaveo ist ein Antibiotikum, das zwei Wirkstoffe, Aztreonam und Avibactam, enthält.

- Aztreonam gehört zu einer Gruppe von Antibiotika, die „Monobactame“ genannt wird. Es kann bestimmte Arten von Bakterien (sogenannte Gram-negative Bakterien) abtöten.
- Avibactam ist ein „Beta-Lactamase-Inhibitor“, der Aztreonam bei der Abtötung bestimmter Bakterien unterstützt, die es selbst nicht abtöten kann.

Wofür wird Emblaveo angewendet?

Emblaveo wird bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung von:

- komplizierten, bakteriellen Infektionen des Bauchraums (Magen und Darm), wenn sich die Infektion in die Bauchhöhle ausgebreitet hat
- im Krankenhaus erworbener Pneumonie (einer bakteriellen Infektion der Lunge, die im Krankenhaus übertragen wurde), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (Lungenentzündung, die sich bei Patienten entwickeln kann, die zur Unterstützung der Atmung mit einer Maschine beatmet werden)
- komplizierte Harnwegsinfektionen (die aufgrund ihrer Ausbreitung auf andere Körperteile bzw. anderer Erkrankungen des Patienten schwer zu behandeln sind), einschließlich Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)
- Infektionen, die durch Gram-negative Bakterien verursacht wurden, die andere Antibiotika möglicherweise nicht abtöten können.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Emblaveo beachten?

Emblaveo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aztreonam, Avibactam oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal eine schwere allergische Reaktion (Schwellung von Gesicht, Händen, Füßen, Lippen, Zunge oder Rachen bzw. Schluck- oder Atembeschwerden oder eine schwere Hautreaktion) auf andere Antibiotika hatten, die zur Gruppe der Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme gehören.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Emblaveo anwenden,

- wenn Sie jemals eine allergische Reaktion (auch nur einen Hautausschlag) auf andere Antibiotika hatten. Anzeichen einer allergischen Reaktion umfassen Juckreiz, Hautausschlag oder Atembeschwerden.
- wenn Sie Nierenprobleme haben oder Arzneimittel einnehmen, die Ihre Nierenfunktion beeinträchtigen, wie z. B. andere Antibiotika, die als Aminoglykoside (Streptomycin, Neomycin, Gentamicin) bezeichnet werden. Wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine geringere Emblaveo-Dosis geben und während der Behandlung regelmäßig Ihr Blut untersuchen, um Ihre Nierenfunktion zu überprüfen. Zudem können Sie, sofern die Dosis nicht reduziert wird, infolge der erhöhten Emblaveo-Konzentrationen im Blut ein höheres Risiko für die Entwicklung schwerwiegender Nebenwirkungen haben, die das Nervensystem betreffen, wie z. B. Enzephalopathie (eine Erkrankung des Gehirns, die durch Krankheit, Verletzung, Arzneimittel oder Chemikalien verursacht werden kann). Die Symptome von Enzephalopathie umfassen Verwirrtheit, Krampfanfälle und eine veränderte geistige Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 3: Wenn Sie eine größere Menge von Emblaveo angewendet haben, als Sie sollten).
- wenn Sie Leberprobleme jeglicher Art haben. Ihr Arzt wird möglicherweise während der Behandlung regelmäßig Ihr Blut untersuchen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen, da bei der Anwendung von Emblaveo erhöhte Leberenzymwerte beobachtet wurden.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die als Antikoagulanzen bezeichnet werden (Arzneimittel, welche die Gerinnung des Blutes verhindern). Emblaveo kann die Blutgerinnung beeinträchtigen. Ihr Arzt wird Ihre Blutspiegel überwachen, um zu überprüfen, ob Ihre Antikoagulanzen-Dosis während der Behandlung mit Emblaveo angepasst werden muss.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen nach Beginn der Behandlung mit Emblaveo folgende Symptome auftreten:

- schwerer, anhaltender oder blutiger Durchfall. Dies kann ein Anzeichen einer Dickdarmentzündung sein. Es kann sein, dass die Behandlung mit Emblaveo unterbrochen und eine spezielle Behandlung des Durchfalls eingeleitet werden muss (siehe Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?)
- andere Infektionen. Es besteht eine geringfügige Möglichkeit, dass Sie während oder nach der Behandlung mit Emblaveo eine andere Infektion bekommen, die durch ein anderes Bakterium verursacht wird.

Labortests

Wenn bei Ihnen Untersuchungen durchgeführt werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, dass Sie Emblaveo erhalten. Das ist wichtig, da ein Labortest, der als direkter oder indirekter Coombs-Test bezeichnet wird, bei Ihnen möglicherweise auffällige Ergebnisse ergibt. Dieser Test weist bestimmte Antikörper nach, die Ihre roten Blutkörperchen angreifen können.

Kinder und Jugendliche

Emblaveo sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob die Anwendung des Arzneimittels in dieser Altersgruppe sicher ist.

Anwendung von Emblaveo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von Emblaveo, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht namens Probenecid

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Dieses Arzneimittel kann Ihrem ungeborenen Kind schaden. Es sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies für notwendig hält und nur wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt.

Die Wirkstoffe können in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit diesem Arzneimittel verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Emblaveo kann Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl verursachen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Nebenwirkungen wie Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?).

Emblaveo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 44,6 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 2,2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Emblaveo anzuwenden?

Emblaveo wird Ihnen von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal verabreicht.

Wie viel angewendet wird

Emblaveo wird als Tropfinfusion direkt in eine Vene verabreicht (intravenöse Infusion). Die übliche Dosis beträgt eine Durchstechflasche (mit 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam) alle 6 Stunden. Die erste Dosis ist höher (2 g Aztreonam und 0,67 g Avibactam). Die Infusion dauert 3 Stunden. Ein Behandlungszyklus dauert üblicherweise zwischen 5 und bis zu 14 Tagen und ist abhängig von der Art Ihrer Infektion und Ihrem Ansprechen auf die Behandlung.

Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihr Arzt die Dosis möglicherweise verringern und die Zeit zwischen den Dosen erhöhen, weil Emblaveo durch die Nieren aus Ihrem Körper entfernt wird. Wenn Ihre Nierenfunktion gestört ist, kann die Konzentration von Emblaveo in Ihrem Blut ansteigen.

Wenn Sie eine größere Menge von Emblaveo erhalten haben, als Sie sollten

Emblaveo wird Ihnen von einem Arzt oder von dem medizinischen Fachpersonal verabreicht, sodass es unwahrscheinlich ist, dass Sie zu viel Arzneimittel erhalten. Wenn jedoch Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten oder Sie glauben, dass Ihnen zu viel Emblaveo gegeben wurde, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Verwirrtheit, eine veränderte geistige Leistungsfähigkeit, Bewegungsstörungen oder Krampfanfälle auftreten.

Wenn eine Dosis Emblaveo vergessen wurde

Wenn Sie glauben, dass Sie eine Dosis versäumt haben, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, falls eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, da Sie möglicherweise dringend medizinische Behandlung benötigen:

- Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Augen, der Zunge und/oder des Rachens sowie Nesselsucht, mit Problemen beim Schlucken oder Atmen. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion oder eines Angioödems sein, die potenziell lebensbedrohlich sind.
- Schwerer, anhaltender oder blutiger Durchfall (der mit Bauchschmerzen oder Fieber einhergehen kann). Dies kann während oder nach einer Behandlung mit Antibiotika auftreten und ein Anzeichen für eine schwerwiegende Darmentzündung sein. Wenn das passiert, sollten Sie keine Arzneimittel einnehmen, welche die Darmtätigkeit stoppen oder verlangsamen.
- Plötzliches Auftreten von schwerem Hautausschlag oder Blasenbildung oder Abschälung der Haut, möglicherweise begleitet von hohem Fieber oder Gelenkschmerzen (dies können Anzeichen von schwerwiegenderen Erkrankungen sein, wie z. B. toxische epidermale Nekrolyse, Dermatitis exfoliativa, Erythema multiforme).

Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Sonstige Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen – durch Bluttests nachgewiesen
- Veränderung der Anzahl bestimmter Blutkörperchen (sogenannter „Blutplättchen“) – durch Bluttests nachgewiesen
- Verwirrtheit
- Schwindelgefühl
- Durchfall
- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen
- Anstieg bestimmter Enzyme in Ihrer Leber – durch Bluttests nachgewiesen
- Ausschlag
- Venenentzündung
- Venenentzündung in Zusammenhang mit einem Blutgerinnsel
- Schmerzen oder Schwellung an der Injektionsstelle
- Fieber

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anstieg der Anzahl bestimmter Blutkörperchen (sogenannter „Eosinophile“ und „Leukozyten“) – durch Bluttests nachgewiesen
- Probleme beim Ein- und Durchschlafen
- Enzephalopathie (eine Erkrankung, die das Gehirn betrifft und zu Veränderungen des geistigen Zustands und zu Verwirrtheit führt)
- Kopfschmerzen
- Gemindertes Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfinden im Mund
- Geschmacksstörung
- Herzstolpern (Extrasystolen)
- Blutung
- Verminderter Blutdruck

- Rötung des Gesichts
- Übermäßige Kontraktion der Atemwegsmuskulatur mit daraus resultierenden Atembeschwerden
- Magenblutung
- Geschwüre im Mund
- Anstieg der Menge einiger Substanzen in Ihrem Blut (Gamma-Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase im Blut, Kreatinin)
- Juckreiz
- violette Flecken wie blaue Flecken, kleine rote Flecken
- Starkes Schwitzen
- Schmerzen im Brustkorb
- Schwächegefühl

Selten: (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektionen der Scheide
- Geringe Anzahl an Blutzellen (Panzytopenie)
- Bedeutende Abnahme der Anzahl weißer Blutkörperchen (sogenannter „Neutrophilen“), die Infektionen bekämpfen – durch Bluttests nachgewiesen
- Verlängerte Zeit, bis nach einer Verletzung die Blutung stoppt
- Spontane Bildung von blauen Flecken
- Auffällige Ergebnisse in einem Test, der als direkter oder indirekter Coombs-Test bezeichnet wird. Dieser Test weist bestimmte Antikörper nach, die Ihre roten Blutkörperchen angreifen können.
- Krampfanfall
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Nadelstiche
- Doppeltsehen
- Schwindelgefühl
- Klingeln in den Ohren oder Ohrensausen
- Atemprobleme
- Auffällige Atemgeräusche (keuchende Atmung)
- Niesen
- Verstopfte Nase
- Mundgeruch
- Leberentzündung
- Gelbfärbung der Haut und der Augen
- Muskelschmerzen
- Spannen in der Brust
- Allgemeines Unwohlsein

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Superinfektion (eine neue Infektion, die nach der Behandlung Ihrer aktuellen Infektion auftritt)

Plötzliche Schmerzen im Brustkorb, die ein Anzeichen einer potenziell schwerwiegenden allergischen Reaktion, des sogenannten Kounis-Syndroms, sein können, wurden bei anderen Arzneimitteln derselben Gruppe beobachtet. Wenn das passiert, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder an das medizinische Fachpersonal.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Emblaveo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Emblaveo enthält

- Die Wirkstoffe sind Aztreonam und Avibactam. Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam (als Avibactam-Natrium) (siehe Abschnitt 2: Emblaveo enthält Natrium).
- Sonstiger Bestandteil: Arginin

Wie Emblaveo aussieht und Inhalt der Packung

Emblaveo ist ein weißes bis schwach gelbes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummi-Stopfen und einer Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Kappe. Es ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel.: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

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

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

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Vor Verordnung des Arzneimittels bitte die Fachinformation beachten.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme von Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung, wie unten beschrieben.

Das Pulver muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das entstandene Konzentrat muss daraufhin unmittelbar vor der Anwendung verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose bis gelbe Lösung ohne sichtbare Partikel.

Emblaveo (Aztreonam/ Avibactam) ist ein Kombinationsarzneimittel. Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam in einem festen Mischungsverhältnis von 3:1.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die Standards für aseptische Techniken zu berücksichtigen. Die Dosen müssen in einem Infusionsbeutel mit geeigneter Größe zubereitet werden.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu überprüfen.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Rekonstitution und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

Anweisungen für die Zubereitung von Dosen für Erwachsene in einem INFUSIONSBEUTEL:

HINWEIS: Das folgende Verfahren beschreibt die Schritte zur Zubereitung einer Infusionslösung mit einer Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml **Aztreonam** und 0,50 – 13,3 mg/ml **Avibactam**. Alle Berechnungen sollten vor Beginn dieser Schritte abgeschlossen sein.

1. Bereiten Sie die **rekonstituierte Lösung (131,2 mg/ml Aztreonam und 43,7 mg/ml Avibactam)** zu:
 - a) Führen Sie die Kanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche ein und injizieren Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke.
 - b) Entfernen Sie die Kanüle und schütteln Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um eine klare, farblose bis gelbe Lösung ohne sichtbare Partikel zu erhalten.
2. Bereiten Sie die **endgültige Infusionslösung** zu (die Endkonzentration muss **1,5 – 40 mg/ml** Aztreonam und **0,50 – 13,3 mg/ml** Avibactam betragen):

Infusionsbeutel: Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung weiter, indem Sie ein korrekt berechnetes Volumen der rekonstituierten Lösung in einen Infusionsbeutel überführen, der eines der folgenden Verdünnungsmittel enthält: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung.

Siehe Tabelle 1 unten.

Tabelle 1: Zubereitung von Emblaveo-Dosen für Erwachsene in einem INFUSIONSBEUTEL

Gesamtdosis (Aztreonam/ Avibactam)	Aus der/den Durchstechflasche(n) mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen	Endgültiges Volumen nach Verdünnung im Infusionsbeutel^{1,2}
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml bis 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml bis 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml bis 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml bis 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml bis 250 ml
Alle anderen Dosen	<p>Berechnung des Volumens (in ml) basierend auf der erforderlichen Dosis:</p> <p>Dosis (mg Aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml Aztreonam</p> <p>oder</p> <p>Dosis (mg Avibactam) ÷ 43,7 mg/ml Avibactam</p>	<p>Das Volumen (ml) variiert basierend auf der verfügbaren Infusionsbeutelgröße und der angestrebten Endkonzentration (muss 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam und 0,50 – 13,3 mg/ml Avibactam betragen).</p>

- 1 Auf die Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam verdünnen (Endkonzentration für Avibactam von 0,50 – 13,3 mg/ml), um eine gebrauchsfertige Zubereitung mit einer Stabilität von bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C zu erhalten, gefolgt von bis zu 12 Stunden bei bis zu 30 °C in Infusionsbeuteln, die Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Lösung enthalten.
- 2 Auf die Endkonzentration von 1,5 – 40 mg/ml Aztreonam verdünnen (Endkonzentration für Avibactam von 0,50 – 13,3 mg/ml), um eine gebrauchsfertige Zubereitung mit einer Stabilität von bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C zu erhalten, gefolgt von bis zu 6 Stunden bei bis zu 30 °C in Infusionsbeuteln, die Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung enthalten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Diese dürfen die oben angegebenen Werte nicht überschreiten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.