

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 g aztreonamu a sodnú soľ avibaktamu zodpovedajúcu 0,5 g avibaktamu.

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 131,2 mg aztreonamu a 43,7 mg avibaktamu (pozri časť 6.6).

Pomocná látka so známym účinkom:

Emblaveo obsahuje približne 44,6 mg sodíka na injekčnú liekovku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až svetložltý lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Emblaveo je indikovaný dospelým pacientom na liečbu nasledovných infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komplikovaná intraabdominálna infekcia (cIAI; *complicated intra-abdominal infection*),
- nozokomiálna pneumónia (HAP; *hospital-acquired pneumonia*) vrátane ventilátorovej pneumónie (VAP; *ventilator-associated pneumonia*),
- komplikovaná infekcia močových ciest (cUTI; *complicated urinary tract infection*) vrátane pyelonefritídy.

Emblaveo je indikovaný dospelým pacientom s obmedzenými možnosťami liečby aj na liečbu infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Majú sa brať do úvahy oficiálne usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúča sa, aby sa Emblaveo používal na liečbu infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u dospelých pacientov s obmedzenými možnosťami liečby len po konzultácii s lekárom, ktorý má zodpovedajúce skúsenosti s manažmentom infekčných ochorení.

Dávkovanie

Dávka u dospelých s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) > 50 ml/min

Tabuľka 1 uvádza odporúčanú intravenóznú dávku pre pacientov s klírensom kreatinínu

(CrCl) > 50 ml/min. Po jednorazovej nasycovacej dávke nasledujú udržiavacie dávky, ktoré začínajú v nasledujúcom dávkovacom intervale.

Tabuľka 1. Odporúčaná intravenózna dávka podľa typu infekcie u dospelých pacientov s CrCl_a > 50 ml/min

Typ infekcie	Dávka aztreonamu/avibaktamu		Trvanie infúzie	Dávkovací interval	Trvanie liečby
	Nasycovacia	Udržiavacia			
cIAI ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 hodiny	každých 6 hodín	5 – 10 dní
HAP vrátane VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 hodiny	každých 6 hodín	7 – 14 dní
cUTI vrátane pyelonefritídy	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 hodiny	každých 6 hodín	5 – 10 dní
Infekcie spôsobené aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 hodiny	každých 6 hodín	Trvanie podľa miesta výskytu infekcie a môže pokračovať až do 14 dní

a Vypočítané použitím Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.

b Má sa použiť v kombinácii s metronidazolom, keď je známe alebo existuje podozrenie, že sa na infekčnom procese podieľajú anaeróbne patogény.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania na základe veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl > 50 až ≤ 80 ml/min) sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

Tabuľka 2 uvádza odporúčané úpravy dávkovania pre pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu ≤ 50 ml/min. Po jednorazovej nasycovacej dávke nasledujú udržiavacie dávky, ktoré začínajú v nasledujúcom dávkovacom intervale.

Tabuľka 2. Odporúčané dávky pre pacientov s odhadovaným CrCl ≤ 50 ml/min

Odhadovaný CrCl (ml/min) ^a	Dávka aztreonamu/avibaktamu ^b		Trvanie infúzie	Dávkovací interval
	Nasycovacia	Udržiavacia		
> 30 až ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 hodiny	každých 6 hodín
> 15 až ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 hodiny	každých 8 hodín
≤ 15 ml/min, na intermitentnej hemodialýze ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 hodiny	každých 12 hodín

a Vypočítané použitím Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.

b Odporúčania pre dávkovanie sú založené na farmakokinetickej (FK) modelovaní a simulácii.

c Aztreonam aj avibaktam sú odstraňované hemodialýzou; v dňoch, keď prebieha hemodialýza sa má Emblaveo podávať po hemodialýze.

d Aztreonam/avibaktam sa nemá používať u pacientov s CrCl ≤ 15 ml/min, pokiaľ sa nezačalo s hemodialýzou alebo inou formou liečby nahrádzajúcou obličky.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča dôkladné sledovanie odhadovaného klírensu kreatinínu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania pre pacientov podstupujúcich inú liečbu nahrádzajúcu obličky ako hemodialýzu (napr. kontinuálnu veno-venóznú hemofiltráciu

alebo peritoneálnu dialýzu). Pacienti podstupujúci kontinuálnu, obličky nahrádzajúcu terapiu (CRRT; *continuous renal replacement therapy*), potrebujú vyššiu dávku ako pacienti na hemodialýze. U pacientov podstupujúcich kontinuálnu liečbu nahrádzajúcu obličky sa dávka musí upraviť na základe klírensu CRRT (CLCRRT v ml/min).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Emblavea u pediatrických pacientov vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Emblaveo sa podáva intravenóznou infúziou počas 3 hodín.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámovej antibakteriálnej látky (napr. na penicilíny, cefalosporíny alebo karbapenémy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti

Pred začatím liečby sa musí stanoviť, či má pacient v anamnéze reakcie z precitlivosti na aztreonam alebo iné betalaktámové lieky. Emblaveo je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú v anamnéze závažné reakcie z precitlivosti na akýkoľvek typ betalaktámovej látky (pozri časť 4.3). Navyše sa musí postupovať s opatnosťou, keď sa aztreonam/avibaktam podáva pacientom, ktorí majú v anamnéze akýkoľvek iný typ reakcie z precitlivosti na iné betalaktámové lieky. V prípade závažných reakcií z precitlivosti sa liečba Emblaveom musí okamžite ukončiť a musia sa zaviesť adekvátne núdzové opatrenia.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa počas liečby Emblaveom odporúča dôkladné sledovanie. Aztreonam a avibaktam sa eliminujú hlavne obličkami, a preto sa dávka musí znížiť podľa stupňa poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2). V súvislosti s liečbou aztreonamom boli hlásené niektoré neurologické následky (napr. encefalopatia, zmätenosť, epilepsia, porucha vedomia, pohybové poruchy) u pacientov s poruchou funkcie obličiek a v spojitosti s predávkovaním betalaktámom (pozri časť 4.9).

Súbežná liečba nefrotoxickými liekmi (napr. aminoglykozidmi) môže mať negatívny vplyv na funkciu obličiek. U pacientov s meniacou sa funkciou obličiek sa musí sledovať CrCl a v súlade s tým upraviť dávka Emblavea (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

V súvislosti s liečbou Emblaveom sa pozorovali zvýšené pečňové enzýmy (pozri časť 4.8). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa počas liečby Emblaveom odporúča dôkladné sledovanie.

Obmedzenia klinických údajov

Použitie aztreonamu/avibaktamu na liečbu pacientov s cIAI, HAP vrátane VAP a cUTI vrátane pyelonefritídy je založené na skúsenostiach s aztreonamom samostatne, farmakokineticko-farmakodynamických analýzách aztreonamu/avibaktamu, a na obmedzených údajoch z randomizovaného klinického skúšania u 422 dospelých s cIAI alebo HAP/VAP.

Použitie aztreonamu/avibaktamu na liečbu infekcií spôsobených aeróbnym gramnegatívnym organizmom u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby je založené na farmakokinetickej/farmakodynamickej analýze pre aztreonam/avibaktam a na obmedzených údajoch z randomizovaného klinického skúšania u 422 dospelých s cIAI alebo HAP/VAP (z ktorých 17 pacientov s karbapeném-rezistentnými [meropeném-rezistentnými] organizmami bolo liečených Emblaveom) a randomizovaného klinického skúšania u 15 dospelých (z ktorých 12 pacientov bolo liečených Emblaveom) so závažnými infekciami spôsobenými gramnegatívnymi baktériami produkujúcimi metalo- β -laktamázu (MBL) (pozri časť 5.1).

Spektrum účinnosti aztreonamu/avibaktamu

Aztreonam pôsobí slabo alebo nepôsobí vôbec proti väčšine *Acinetobacter* spp., grampozitívnym organizmom a anaeróbnym organizmom (pozri časti 4.2 a 5.1). Keď je známe alebo existuje podozrenie, že sa na infekčnom procese podieľajú tieto patogény, majú sa použiť ďalšie antibakteriálne lieky.

Inhibičné spektrum avibaktamu zahŕňa mnoho enzýmov, ktoré inaktivujú aztreonam, vrátane β -laktamázu Ambler triedy A a β -laktamázu triedy C. Avibaktam neinhibuje enzýmy triedy B (metalo- β -laktamázy) a nie je schopný inhibovať mnohé enzýmy triedy D. Aztreonam je vo všeobecnosti stabilný voči hydrolýze enzýmov triedy B (pozri časť 5.1).

Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile*

S aztreonamom sa hlásili hnačka súvisiaca s *Clostridioides (C.) difficile* (CDAD; *Clostridioides difficile*-associated diarrhoea) a pseudomembranózna kolitída a ich závažnosť môže byť v rozsahu od miernej po život ohrozujúcu. Táto diagnóza sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa počas podávania Emblavea alebo následne po jeho podaní objaví hnačka (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť ukončenie liečby Emblaveom a podanie špecifickej liečby na *C. difficile*. Nesmú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Necitlivé organizmy

Použitie Emblavea môže viesť k premnoženiu necitlivých organizmov, ktoré môže vyžadovať prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia.

Predĺženie protrombínového času/zvýšená aktivita perorálnych antikoagulancií

U pacientov, ktorí dostávali aztreonam, bolo hlásené predĺženie protrombínového času (pozri časť 4.8). Musí sa zaviesť vhodné monitorovanie, keď sú súbežne predpísané perorálne antikoagulanciá a môžu byť potrebné úpravy ich dávky, aby sa udržala požadovaná úroveň antikoagulácie.

Interferencia so sérologickým testovaním

Počas liečby aztreonamom sa môže vyvinúť pozitívny priamy alebo nepriamy Coombsov test (priamy alebo nepriamy antiglobulínový test) (pozri časť 4.8).

Sodík

Tento liek obsahuje približne 44,6 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2,2 % WHO

odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Emblaveo sa môže riediť roztokmi obsahujúcimi sodík (pozri časť 6.6), a to sa má brať do úvahy v súvislosti s celkovým množstvom sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa budú pacientovi podávať.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro sú aztreonam a avibaktam substrátmi transportérov organických aniónov OAT1 a OAT3, ktoré sa môžu podieľať na aktívnom vychytávaní z krvného kompartmentu, a tým na vylučovaní obličkami. Probenecid (silný inhibítor OAT) *in vitro* inhibuje vychytávanie avibaktamu o 56 % až 70 %, a preto má pri súbežnom podávaní potenciál meniť elimináciu avibaktamu. Keďže sa neuskutočnilo klinické skúšanie interakcie aztreonamu/avibaktamu a probenecidu, súbežné užívanie s probenecidom sa neodporúča.

Aztreonam nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450. *In vitro* avibaktam nepreukázal žiadnu významnú inhibíciu enzýmov cytochrómu P450 a žiadnu indukciu cytochrómu P450 v klinicky relevantnom rozsahu expozície. Avibaktam neinhibuje hlavné obličkové ani pečeňové transportéry *in vitro* v klinicky relevantnom rozsahu expozície. Preto sa potenciál liekových interakcií prostredníctvom týchto mechanizmov považuje za nízky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití aztreonamu alebo avibaktamu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s aztreonamom nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách s avibaktamom preukázali reprodukčnú toxicitu bez dôkazu o teratogénnych účinkoch (pozri časť 5.3).

Počas gravidity sa aztreonam/avibaktam má používať iba vtedy, keď je jasne indikovaný a len ak prínos pre matku preváži riziko pre dieťa.

Dojčenie

Aztreonam sa vylučuje do materského mlieka u ľudí v koncentráciách, ktoré sú nižšie ako 1 % v simultánne odobranom materskom sére. Nie je známe, či sa avibaktam vylučuje do materského mlieka u ľudí. Riziko pre dojčené dieťa nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit liečbu aztreonamom/avibaktamom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku aztreonamu/avibaktamu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách s aztreonamom alebo avibaktamom nepreukázali účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Môže dôjsť k nežiaducim účinkom (napr. závraty), ktoré môžu mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (ADR; *adverse drug reactions*) u pacientov liečených

aztreonamom/avibaktamom (ATM-AVI) boli anémia (6,9 %), hnačka (6,2 %), zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) (6,2 %) a zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (5,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovné ADR sa hlásili s aztreonamom samostatne a/alebo boli identifikované počas klinických skúšaní fázy 2 a fázy 3 s Emblaveom (N = 305).

Nežiaduce liekové reakcie uvedené nižšie v tabuľke sú uvádzané podľa triedy orgánových systémov (SOC; *System Organ Class*) a kategórií frekvencií, ktoré sú definované použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo s neznámou frekvenciou (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich liekových reakcií uvádzaná podľa triedy orgánových systémov

Trieda orgánových systémov	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Neznáma frekvencia (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			vulvovaginálna kandidóza vaginálna infekcia	superinfekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia trombocytóza trombocytopénia	zvýšenie počtu eozinofilov leukocytóza	pancytopénia neutropénia predĺženie protrombínového času predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času pozitívny Coombsov test pozitívny priamy Coombsov test pozitívny nepriamy Coombsov test	
Poruchy imunitného systému		anafylaktická reakcia precitlivenosť na liek		
Psychické poruchy	stav zmätenosti	nespavosť		
Poruchy nervového systému	závrat	encefalopatia bolesť hlavy	záchvat parestézia	

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich liekových reakcií uvádzaná podľa triedy orgánových systémov

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáma frekvencia (z dostupných údajov)
		orálna hypestézia dysgeúzia		
Poruchy oka			diplopia	
Poruchy ucha a labyrintu			závrat tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		extrasystoly		
Poruchy ciev		krvácenie hypotenzia sčervenenie		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus	dyspnoe sipot kýchanie upchatý nos	
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu	hnačka nevoľnosť vracanie bolesť brucha	kolitída spôsobená <i>Clostridium difficile</i> gastrointesti- nálne krvácenie vredy v ústach	Pseudomembrá- nová kolitída zapáchajúci dych	
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená aspartát- aminotransferáza zvýšená alanínami- notransferáza zvýšené trans- aminázy	zvýšená gama- glutamyltran- sferáza zvýšená hladina alkalickej fosfa- tázy v krvi	hepatitída žltáčka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	angioedém toxická epidermálna nekrolýza exfoliatívna dermatitída		

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich liekových reakcií uvádzaná podľa triedy orgánových systémov

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáma frekvencia (z dostupných údajov)
		multiformný erytém purpura urtikária petechie svrbenie hyperhidróza		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia	
Poruchy obličiek a močových ciest		zvýšená hladina kreatinínu v krvi		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			citlivosť prsníkov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	flebitída tromboflebitída extravazácia v mieste podania infúzie bolesť v mieste podania injekcie pyrexia	nepříjemný pocit na hrudníku asténia	malátnosť	

Kounisov syndróm

Pri iných betalaktámových antibiotikách bol hlásený akútny koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou (Kounisov syndróm).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže spôsobiť encefalopatiu, zmätenosť, epilepsiu, poruchu vedomia a pohybové poruchy najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Ak je to potrebné, aztreonam a avibaktam sa môžu čiastočne odstrániť hemodialýzou.

V priebehu 4-hodinovej hemodialýzy sa odstráni 38 % dávky aztreonamu a 55 % dávky avibaktamu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiinfektíva na systémové použitie, iné betalaktámové antibiotiká, monobaktámy, ATC kód: J01DF51

Mechanizmus účinku

Aztreonam inhibuje syntézu peptidoglykánu v bunkovej stene baktérií po naviazaní sa na proteíny viažuce penicilín (PBP; *penicillin binding proteins*), čo vedie k lýze a smrti bakteriálnej bunky. Aztreonam je vo všeobecnosti odolný voči hydrolýze enzýmami triedy B (metalo- β -laktamázy).

Avibaktam je non- β -laktamový inhibítor β -laktamázy, ktorý pôsobí prostredníctvom vytvárania kovalentného aduktu s enzýmom ktorý je odolný voči hydrolýze. Avibaktam inhibuje β -laktamázy Ambler triedy A a triedy C aj niektoré enzýmy triedy D vrátane rozšíreného spektra β -laktamáz (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* karbapenemázy (KPC) a karbapenemáz OXA-48 a enzýmov AmpC. Avibaktam neinhibuje enzýmy triedy B a nie je schopný inhibovať mnohé enzýmy triedy D.

Rezistencia

Mechanizmy bakteriálnej rezistencie, ktoré by mohli potenciálne ovplyvniť aztreonam/avibaktam, zahŕňajú odolnosť β -laktamázových enzýmov voči inhibícii avibaktamom a schopnosť hydrolyzovať aztreonam, mutované alebo získané PBP, zníženú permeabilitu vonkajšej membrány voči ktorejkoľvek zlúčenine a aktívny eflux ktorejkoľvek zlúčeniny.

Antibakteriálna účinnosť v kombinácii s inými antibakteriálnymi látkami

V *in vitro* štúdiách liekových kombinácií sa nepreukázala žiadna synergia ani antagonizmus s aztreonamom/avibaktamom a amikacínom, ciprofloxacínom, kolistínom, daptomycínom, gentamicínom, levofloxacínom, linezolidom, metronidazolom, tigecyklínom, tobramycínom a vankomycínom.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) stanovuje tieto interpretačné kritériá na testovanie citlivosti MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre aztreonam/avibaktam: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že antimikrobiálna aktivita aztreonamu voči špecifickým patogénom najlepšie koreluje s percentom času, kedy je koncentrácia voľného liečiva vyššia ako minimálna inhibičná koncentrácia aztreonamu/avibaktamu v rámci dávkovacieho intervalu ($\%fT > MIC$ aztreonamu/avibaktamu). Farmakokinetický/farmakodynamický (FK-FD) index pre avibaktam je percento času, kedy je koncentrácia voľného liečiva nad prahovou koncentráciou v rámci dávkovacieho intervalu ($\%fT > C_T$).

Antibakteriálna účinnosť proti špecifickým patogénom

In vitro štúdie naznačujú, že nasledovné patogény by boli citlivé na aztreonam/avibaktam pri absencii získaných mechanizmov rezistencie:

Aeróbne gramnegatívne organizmy

- *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*

Z *in vitro* štúdií vyplýva, že nasledujúce druhy nie sú citlivé na aztreonam/avibaktam:

- *Acinetobacter* spp.
- Aeróbne grampozitívne organizmy
- Anaeróbne organizmy

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Emblaveom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi baktériami u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

Geometrický priemer (% variačného koeficientu [CV%]) maximálnej plazmatickej koncentrácie v ustálenom stave ($C_{max,ss}$) a plocha pod krivkou koncentrácie oproti času počas 24 hodín ($AUC_{24,ss}$) boli pre aztreonam a avibaktam u pacientov vo fáze 3 s normálnou funkciou obličiek ($n = 127$) po viacerých 3-hodinových infúziách 1,5 g aztreonamu/0,5 g avibaktamu podávaných každých 6 hodín 54,2 mg/l (40,8), respektíve 11,0 mg/l (44,9), a 833 mg*h/l (45,8), respektíve 161 mg*h/l (47,5). Farmakokinetické parametre aztreonamu a avibaktamu po podaní jednej dávky a po podaní viacerých dávok aztreonamu/avibaktamu v kombinácii boli podobné farmakokinetickým parametrom stanoveným, keď sa aztreonam alebo avibaktam podávali samostatne.

Distribúcia

Väzba avibaktamu a aztreonamu na ľudské proteíny nezávisí od koncentrácie a je nízka, približne 8 %, respektíve 38 %. Distribučné objemy v ustálenom stave aztreonamu a avibaktamu boli porovnateľné, približne 20 l, respektíve 24 l, u pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami po viacerých dávkach 1,5 g/0,5 g aztreonamu/avibaktamu každých 6 hodín podávaných infúziou v priebehu 3 hodín.

Aztreonam prechádza cez placentu a vylučuje sa do materského mlieka.

Penetrácia aztreonamu do tekutiny epitelálnej výstelky (ELF; *epithelial lining fluid*) pľúc nebola klinicky skúmaná; priemerný pomer koncentrácie v bronchiálnych sekrétoch ku koncentrácii v sére 21 % až 60 % bol hlásený u intubovaných pacientov 2 až 8 hodín po jednej intravenózne dávke 2 g aztreonamu.

Avibaktam penetruje do humánnej bronchiálnej ELF s koncentráciami zodpovedajúcimi približne 30 % plazmatickej koncentrácie, pričom ELF a plazma majú podobný časový profil koncentrácie. Avibaktam penetruje do subkutánneho tkaniva v mieste kožných infekcií, pričom tkanivové koncentrácie sú približne rovnaké ako koncentrácie voľného lieku v plazme.

Penetrácia aztreonamu do neporušenej hematoencefalickej bariéry je obmedzená, čo vedie k nízkym hladinám aztreonamu v cerebrospinálnom moku (CSF; *cerebrospinal fluid*), keď nie je prítomný zápal. Avšak ak sú zapálené meningy, koncentrácie v CSF sú zvýšené.

Biotransformácia

Aztreonam sa nemetabolizuje extenzívne. Hlavný metabolit je neaktívny a vytvára sa otvorením betalaktámového kruhu následkom hydrolyzy. Izolačné údaje naznačujú, že približne 10 % dávky sa vylučuje vo forme tohto metabolitu. V preparátoch ľudskej pečene (mikrozómy a hepatocyty) sa nepozoroval žiadny metabolizmus avibaktamu. Nezmenený avibaktam bol hlavnou zložkou súvisiacou s liekom v ľudskej plazme a moči po podaní [¹⁴C]-avibaktamu.

Eliminácia

Terminálne polčasy ($t_{1/2}$) aztreonamu aj avibaktamu sú približne 2 až 3 hodiny po intravenóznom podaní.

Aztreonam sa vylučuje do moču prostredníctvom aktívnej tubulárnej sekrécie a glomerulárnej filtrácie. Približne 75 % až 80 % intravenózne alebo intramuskulárnej dávky sa izolovalo v moči. Zložky urinárnej rádioaktivity sa nezmenili: aztreonam (približne 65 % izolovaných do 8 hodín), neaktívny produkt hydrolyzy β -laktámového kruhu aztreonamu (približne 7 %) a neznáme metabolity (približne 3 %). Približne 12 % aztreonamu sa vylučuje stolicou.

Avibaktam sa vylučuje nezmenený do moču s obličkovým klírensom približne 158 ml/min, čo naznačuje okrem glomerulárnej filtrácie aj aktívnu tubulárnu sekréciu. Percento nezmeneného liečiva vylučovaného do moču nezáviselo od podanej dávky a predstavovalo 83,8 % až 100 % dávky avibaktamu v ustálenom stave. Menej ako 0,25 % avibaktamu sa vylučuje stolicou.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetiky aztreonamu aj avibaktamu sú približne lineárne v celom sledovanom rozsahu dávky (1 500 mg až 2 000 mg aztreonamu, 375 mg až 600 mg avibaktamu). Nepozorovala sa žiadna zjavná akumulácia aztreonamu ani avibaktamu po viacerých intravenózných infúziách 1 500 mg/500 mg aztreonamu/avibaktamu podávaných každých 6 hodín až 11 dní u zdravých dospelých s normálnou funkciou obličiek.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížená eliminácia aztreonamu a avibaktamu. Priemerné zvýšenia AUC avibaktamu sú 2,6-násobné, 3,8-násobné, 7-násobné a 19,5-násobné u osôb s miernou (tu definovaná ako CrCl 50 až 79 ml/min), stredne závažnou (tu definovaná ako CrCl 30 až 49 ml/min), závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min, nevyžadujúca dialýzu), respektíve s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (tu definovaná ako CrCl > 80 ml/min). U pacientov s odhadovaným CrCl \leq 50 ml/min je potrebné upraviť dávkovanie, pozri časť 4.2.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika avibaktamu u pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene sa nesledovala. Keďže sa neukazuje, že by aztreonam a avibaktam boli predmetom významného pečeneového metabolizmu, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene významne menila systémový klírens ktoréhokoľvek z týchto liečiv.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších ľudí sa predlžuje priemerný polčas eliminácie aztreonamu aj avibaktamu a znižuje sa ich plazmatický klírens, čo je v súlade s redukciou obličkového klírnsu aztreonamu a avibaktamu súvisiacou s vekom.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa farmakokinetika aztreonamu/avibaktamu nehodnotila.

Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť

Pohlavie ani rasa nemajú významný vplyv na farmakokinetiku aztreonamu/avibaktamu.

V populačnej farmakokinetickej analýze aztreonamu/avibaktamu sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné rozdiely v expozíciách u dospelých pacientov s indexom telesnej hmotnosti (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ v porovnaní s dospelými pacientami s BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aztreonam

Predklinické údaje pre aztreonam získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity s intravenózne podávaným aztreonamom.

Avibaktam

Predklinické údaje pre avibaktam získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity s avibaktamom.

Toxicita kombinácie aztreonamu a avibaktamu

Z 28-dňovej toxikologickej štúdie kombinácie na potkanoch vyplýva, že avibaktam nemienil bezpečnostný profil aztreonamu, keď sa podávali v kombinácii.

Reprodukčná toxicita

Štúdie na zvieratách s aztreonamom nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska fertility, gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu.

U gravidných králikov, ktorým sa podával avibaktam v dávke 300 a 1 000 mg/kg/deň došlo k nižšej priemernej hmotnosti plodu a oneskorenej osifikácii súvisiacej s dávkou, ktoré potenciálne súvisia s maternálnou toxicitou. Hladiny plazmatickej expozície na úrovni NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*) pre matku a plod (100 mg/kg/deň) indikujú stredné až nízke rozmedzia bezpečnosti.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na embryofetálny vývin ani fertilitu.

Po podávaní avibaktamu počas gravidity a laktácie u potkanov sa nepozoroval žiadny účinok na prežívanie, rast alebo vývin mláďat. Došlo však k zvýšenej incidencii dilatácie obličkovej panvičky a močovodu u menej ako 10 % mláďat potkanov pri maternálnych expozíciách prevyšujúcich alebo rovnajúcich sa približne 2,8-násobku ľudských terapeutických expozícií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

arginín

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok

2 roky.

Po rekonštitúcii

Injekčná liekovka s rekonštituovaným roztokom sa musí do 30 minút použiť na prípravu vaku s infúznym roztokom alebo zásobného roztoku, ktorým sa dodá príslušná dávka ATM-AVI na intravenóznou infúziu.

Po nariadení

Infúzne vaky

Ak sa intravenóznou roztok pripravil s injekčným roztokom chloridu sodného (0,9 %) alebo laktátovým Ringerovým roztokom, chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C a potom počas až 12 hodín pri teplote do 30 °C.

Ak sa intravenóznou roztok pripravil s glukózovým injekčným roztokom (5 %), chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C a potom počas až 6 hodín pri teplote do 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní počas používania je zodpovedný používateľ a nesmú sa prekročiť tie, ktoré sú uvedené vyššie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml sklenená injekčná liekovka (typ I) uzavretá gumenou (chlórbutylovou) zátkou a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom.

Tento liek sa dodáva v baleniach po 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok sa musí rekonštituovať so sterilnou vodou na injekcie a výsledný koncentrát sa potom musí ihneď pred použitím nariediť. Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný až žltý roztok a neobsahuje

viditeľné častice.

Na prípravu a podanie roztoku sa musia použiť štandardné aseptické techniky. Dávky sa musia pripraviť v infúznom vaku s príslušnou veľkosťou.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú nerozpustené častice.

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Celkový časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a dokončením prípravy intravenózneho infúzie nesmie presiahnuť 30 minút.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) je kombinovaný liek; každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu vo fixnom pomere 3:1.

Pokyny na prípravu dávok pre dospelých v INFÚZNOM VAKU:

POZNÁMKA: Nasledovný postup opisuje kroky na prípravu infúzneho roztoku s výslednou koncentráciou 1,5 – 40 mg/ml **aztreonamu** a 0,50 – 13,3 mg/ml **avibaktamu**. Všetky výpočty sa musia dokončiť pred začatím týchto krokov.

1. Príprava **rekonštituovaného roztoku (131,2 mg/ml aztreonamu a 43,7 mg/ml avibaktamu)**:
 - a) Zasuňte ihlu cez uzáver injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml sterilnej vody na injekcie.
 - b) Vytiahnite ihlu a injekčnú liekovku jemne pretrepte, aby vznikol číry, bezfarebný až žltý roztok bez viditeľných častíc.
2. Pripravte **výsledný infúzny roztok** (výsledná koncentrácia musí byť **1,5 – 40 mg/ml aztreonamu a 0,50 – 13,3 mg/ml avibaktamu**):

Infúzny vak: ďalej nariedte rekonštituovaný roztok prenesením príslušného vypočítaného objemu rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku obsahujúceho ktorýkoľvek z nasledovných roztokov: injekčný roztok chloridu sodného (0,9 %), injekčný roztok glukózy (5 %) alebo laktátový Ringerov roztok.

Pozri tabuľku 4 nižšie.

Tabuľka 4. Príprava dávok Emblavea pre dospelých v INFÚZNOM VAKU

Celková dávka (aztreonam/avibaktam)	Objem, ktorý sa má vytiahnuť z rekonštituovanej injekčnej liekovky (injekčných liekoviek)	Výsledný objem po nariedení v infúznom vaku^{a,b}
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml až 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml až 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml až 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml až 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml až 250 ml
Všetky ostatné dávky	Objem (ml) vypočítaný na základe požadovanej dávky: Dávka (mg aztreonamu) ÷ 131,2 mg/ml aztreonamu alebo Dávka (mg avibaktamu) ÷ 43,7 mg/ml avibaktamu	Objem (ml) sa bude líšiť na základe dostupnej veľkosti infúzneho vaku a preferovanej výslednej koncentrácie. (musí byť 1,5 – 40 mg/ml aztreonamu a 0,50 – 13,3 mg/ml avibaktamu)

- a Naried'te na výslednú koncentráciu aztreonamu 1,5 – 40 mg/ml (výsledná koncentrácia avibaktamu 0,50 – 13,3 mg/ml) na stabilitu počas používania až do 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, následne až do 12 hodín pri teplote do 30 °C pre infúzne vaky obsahujúce injekčný roztok chloridu sodného (0,9 %) alebo laktátový Ringerov roztok.
- b Naried'te na výslednú koncentráciu aztreonamu 1,5 – 40 mg/ml (výsledná koncentrácia avibaktamu 0,50 – 13,3 mg/ml) na stabilitu počas používania až do 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, následne až do 6 hodín pri teplote do 30 °C pre infúzne vaky obsahujúce injekčný roztok glukózy (5 %).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1808/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prášok na koncentrát na infúzny roztok
aztreonam/avibaktam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 g aztreonamu a sodnú soľ avibaktamu zodpovedajúcu 0,5 g avibaktamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje arginín a sodík.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení.
Injekčná liekovka na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného a riedeného lieku si prečítajte v písomnej informácii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1808/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prášok na koncentrát
aztreonam/avibaktam
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Emblaveo 1,5 g/0,5 g prášok na koncentrát na infúzny roztok aztreonam/avibaktam

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Emblaveo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Emblaveo
3. Ako používať Emblaveo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Emblaveo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Emblaveo a na čo sa používa

Čo je Emblaveo

Emblaveo je antibiotikum, ktoré obsahuje dve liečivá, aztreonam a avibaktam.

- Aztreonam patrí do skupiny antibiotík, ktoré sa nazývajú „monobaktámy“. Môže zabíjať určité typy baktérií (takzvané gramnegatívne baktérie).
- Avibaktam je „inhibitor betalaktamázy“, ktorý aztreonamu pomáha zabíjať niektoré baktérie, ktoré by nebol schopný zabiť sám.

Na čo sa Emblaveo používa

Emblaveo sa používa u dospelých na liečbu:

- komplikovaných bakteriálnych infekcií brucha (žalúdka a čriev), keď sa infekcia rozšírila do brušnej dutiny (priestor vo vnútri brucha)
- zápalu pľúc získaného v nemocnici (bakteriálna infekcia pľúc získaná v nemocniciach) vrátane zápalu pľúc spojeného s mechanickou pľúcnou ventiláciou (zápal pľúc, ktorý sa rozvinul u pacientov na zariadení nazývanom ventilátor, ktoré im pomáha dýchať)
- komplikovaných (ťažko liečiteľných, pretože sa rozšírili do iných častí tela, alebo u pacienta s inými ochoreniami) infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy (infekcia obličiek)
- infekcií spôsobených gramnegatívnymi baktériami, ktoré nemusia byť schopné zabiť iné antibiotiká.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Emblaveo

Nemáte dostať Emblaveo ak:

- ste alergický na aztreonam, avibaktam alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste už niekedy mali závažnú alergickú reakciu (opuch tváre, rúk, chodidiel, pier, jazyka alebo hrdla alebo ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním; alebo závažnú kožnú reakciu) na iné antibiotiká patriace do penicilínovej, cefalosporínovej alebo karbapenémovej skupiny.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete používať Emblaveo, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru ak:

- ste už niekedy mali akúkoľvek alergickú reakciu (aj keď len kožnú vyrážku) na iné antibiotiká. Prejav alergickej reakcie zahŕňajú svrbenie, vyrážku na koži alebo problém s dýchaním,
- máte akékoľvek problémy s obličkami alebo ak užívate lieky, ktoré ovplyvňujú fungovanie obličiek, ako sú iné antibiotiká, známe ako aminoglykozidy (streptomycín, neomycín, gentamicín). Ak máte poruchu funkcie obličiek, váš lekár vám môže dať nižšiu dávku Emblavea a môže chcieť počas liečby pravidelne robiť krvné testy, aby kontroloval funkciu obličiek. Okrem toho môžete mať vyššie riziko vývoja závažných vedľajších účinkov, ktoré postihujú nervový systém, ako je encefalopatia (porucha mozgu, ktorá môže byť spôsobená ochorením, poranením, liekmi alebo chemickými látkami) v dôsledku zvýšených hladín Emblavea v krvi, pokiaľ sa dávka nezníži. Príznaky encefalopatie zahŕňajú zmätenosť, záchvaty a zmenené duševné funkcie (pozri časť 3: Ak použijete viac Emblavea, ako máte),
- ak máte akékoľvek problémy s pečeňou. Váš lekár môže chcieť počas liečby pravidelne robiť krvné testy, aby kontroloval pečeň, pretože s Emblaveom sa pozorovalo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov,
- ak užívate lieky známe ako antikoagulantia (liek, ktorý zabraňuje zrážaniu krvi). Emblaveo môže ovplyvniť zrážanie krvi. Váš lekár bude sledovať vaše krvné hladiny, aby kontroloval, či je počas liečby Emblaveom potrebné zmeniť vašu dávku antikoagulantia.

Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás po začiatku liečby Emblaveom objavia:

- závažná, dlhodobá alebo krvavá hnačka. Môže to byť prejav zápalu hrubého čreva. Môže byť potrebné prerušiť liečbu Emblaveom a začať hnačku špecificky liečiť (pozri časť 4: Možné vedľajšie účinky).
- iná infekcia. Existuje malá možnosť, že sa u vás počas alebo po liečbe Emblaveom môže objaviť odlišná infekcia spôsobená inými baktériami.

Laboratórne testy

Ak sa chystáte na akékoľvek testy, povedzte svojmu lekárovi, že používate Emblaveo. Dôvodom je, že môžete mať nezvyčajný výsledok testu nazývaného priamy alebo nepriamy Coombsov test. Tento test vyhladáva protilátky, ktoré bojujú proti červeným krvinkám.

Deti a dospelávajúci

Emblaveo sa nesmie používať u detí alebo dospelávajúcich pacientov vo veku menej ako 18 rokov. Je to preto, že nie je známe, či sa liek môže bezpečne používať v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Emblaveo

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Predtým, ako začnete používať Emblaveo, obráťte sa na svojho lekára, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:

- liek na dnu nazývaný probenecid

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Tento liek môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Má sa používať počas tehotenstva, len ak to lekár považuje za nevyhnutné a len ak prínos pre matku preváži riziko pre dieťa.

Tento liek môže prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte, rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť liečbu týmto liekom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Emblaveo môže spôsobovať vedľajšie účinky, ako závrat, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neved'te vozidlá ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, ak sa u vás objavia vedľajšie účinky ako je závrat (pozri časť 4: Možné vedľajšie účinky).

Emblaveo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje približne 44,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 2,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Emblaveo

Emblaveo vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra.

Koľko použiť

Emblaveo sa podáva kvapkaním priamo do žily („intravenózna infúzia“). Zvyčajná dávka je jedna injekčná liekovka (obsahujúca 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu) každých 6 hodín. Prvá dávka je vyššia (2 g aztreonamu a 0,67 g avibaktamu). Infúzia bude trvať 3 hodiny. Cyklus liečby zvyčajne trvá 5 až 14 dní, v závislosti od typu infekcie, ktorú máte, a od toho, ako na liečbu reagujete.

Ludia, ktorí majú ťažkosti s obličkami

Ak máte ťažkosti s obličkami, váš lekár vám môže znížiť dávku a predĺžiť čas medzi dávkami. Dôvodom je, že Emblaveo sa z tela odstraňuje obličkami. Ak máte poruchu funkcie obličiek, môžu byť hladiny Emblavea v krvi zvýšené.

Ak vám podajú viac Emblavea, ako máte dostať

Emblaveo vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, takže je nepravdepodobné, že by ste dostali príliš veľa tohto lieku. Ak však máte vedľajšie účinky alebo si myslíte, že ste dostali príliš veľa Emblavea, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestry. Ak ste zmätený, máte zmenené duševné funkcie, ťažkosti s pohybom alebo záchvat, musíte to povedať svojmu lekárovi.

Ak sa zabudlo na dávku Emblavea

Ak si myslíte, že ste vynechali dávku, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestry.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov – môžete potrebovať bezodkladnú lekársku starostlivosť:

- opuch tváre, pier, očí, jazyka a/alebo hrdla, žihľavka a ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním. Môžu to byť prejavy alergickej reakcie alebo angioedému, ktoré môžu byť život ohrozujúce.
- závažná, pretrvávajúca alebo krvavá hnačka (ktorá môže byť spojená s bolesťou brucha alebo horúčkou). Môže k nej dôjsť počas liečby alebo po liečbe antibiotikami a môže byť prejavom závažného zápalu čriev. Ak sa to stane, neužívajte lieky, ktoré zastavujú alebo spomaľujú vyprázdňovanie.
- náhly nástup závažnej vyrážky alebo pľuzgierov alebo olupovania kože, ktoré môžu byť sprevádzané vysokou horúčkou alebo bolesťou kĺbov (môžu to byť prejavy závažnejších ochorení, ako toxická epidermálna nekrolýza, exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém).

Tieto závažné vedľajšie účinky sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí).

Iné vedľajšie účinky

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Časté: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- znížený počet červených krviniek – preukázaný v krvných testoch
- zmena počtu určitých typov krvných buniek (nazývaných „krvné doštičky“) – preukázaná v krvných testoch
- zmätenosť
- závraty
- hnačka
- pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie
- bolesť brucha
- zvýšené množstvo určitých pečeneových enzýmov – preukázané v krvných testoch
- vyrážka
- zápal žily
- zápal žily spojený s krvnou zrazeninou
- bolesť alebo opuch v mieste podania injekcie
- horúčka

Menej časté: (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšenie počtu určitých typov bielych krviniek (nazývaných „eozinofily“ a „leukocyty“) – preukázané v krvných testoch
- problémy so zaspávaním a spánkom
- encefalopatia (stav, ktorý postihuje mozog a spôsobuje zmenu duševného stavu a zmätenosť)
- bolesť hlavy
- znížená citlivosť na dotyk, bolesť a teplotu v ústach
- porucha chuti
- nadbytočné údery srdca
- krvácanie
- znížený krvný tlak
- sčervenenie tváre
- nadmerné stiahnutie svalov dýchacích ciest, ktoré spôsobuje problémy s dýchaním
- krvácanie do žalúdka
- vredy v ústach
- zvýšené hladiny niektorých látok vo vašej krvi (gamaglutamyltransferáza, krvná alkalická fosfatáza, kreatinín)
- svrbenie
- fialové škvrny ako modriny, malé červené škvrny
- nadmerné potenie
- bolesť na hrudníku
- slabosť

Zriedkavé: (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- hubové infekcie pošvy
- nízke hladiny krvných buniek (pancytopénia)
- významný pokles určitého typu bielych krviniek (nazývaných „neutrofilý“) používaných na boj s infekciou – preukázané v krvných testoch
- predĺženie času potrebného na zastavenie krvácania po porezaní
- samovoľné vytváranie modrín
- nezvyčajné výsledky v teste nazývanom priamy alebo nepriamy Coombsov test. Tento test vyhľadáva protilátky, ktoré bojujú proti červeným krvinkám.
- záchvat
- pocity trpnutia, mravčenia, brnenia
- dvojité videnie

- pocit točenia
- zvonenie alebo bzučanie v ušiach
- ťažkosti s dýchaním
- nezvyčajné zvuky pri dýchaní (sipot)
- kýchanie
- upchatý nos
- zapáchajúci dych
- zápal pečene
- žltnutie kože a očí
- bolesť svalov
- citlivosť prsníkov
- celkový pocit nepohody

Neznáme: (z dostupných údajov)

- superinfekcia (nová infekcia, ktorá sa objaví po tom, ako ste sa liečili na aktuálnu infekciu)

Náhla bolesť na hrudi, ktorá môže byť prejavom potenciálne závažnej alergickej reakcie, nazývanej Kounisov syndróm, bola zaznamenaná u iných liekov rovnakého typu. Ak sa u vás objaví, ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Emblaveo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Emblaveo obsahuje

- Liečivá sú aztreonam a avibaktam. Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 g aztreonamu a sodnú soľ avibaktamu zodpovedajúcu 0,5 g avibaktamu (pozri časť 2: Emblaveo obsahuje sodík).
- Ďalšia zložka je arginín.

Ako vyzerá Emblaveo a obsah balenia

Emblaveo je biely až svetložltý prášok na koncentrát na infúzny roztok v sklenenej injekčnej liekovke s gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom. Je dostupný v baleniach obsahujúcich 10 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgicko

Výrobca

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (pobočka na Cypre)
Τηλ: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred predpísaním si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %), injekčného roztoku glukózy (5 %) alebo laktátového Ringerovho roztoku, ako je uvedené nižšie.

Prášok sa musí rekonštituovať sterilnou vodou na injekcie a výsledný koncentrát sa potom musí ihneď pred použitím nariediť. Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný až žltý roztok a neobsahuje viditeľné častice.

Emblaveo (aztreonam/avibaktam) je kombinovaný liek. Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 g aztreonamu a 0,5 g avibaktamu vo fixnom pomere 3:1.

Na prípravu a podávanie roztoku sa musia použiť štandardné aseptické techniky. Dávky sa musia pripraviť v infúznom vaku vhodnej veľkosti.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú nerozpustené častice.

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Celkový časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a dokončením prípravy intravenózneho infúzie nesmie presiahnuť 30 minút.

Pokyny na prípravu dávok pre dospelých v INFÚZNOM VAKU:

POZNÁMKA: Nasledovný postup opisuje kroky na prípravu infúzneho roztoku s výslednou koncentráciou 1,5 – 40 mg/ml **aztreonamu** a 0,50 – 13,3 mg/ml **avibaktamu**. Všetky výpočty sa musia dokončiť pred začatím týchto krokov.

1. Príprava **rekonštituovaného roztoku (131,2 mg/ml aztreonamu a 43,7 mg/ml avibaktamu)**:
 - a) Zasuňte ihlu cez uzáver injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml sterilnej vody na injekcie.
 - b) Vytiahnite ihlu a injekčnú liekovku jemne pretrepte, aby vznikol číry, bezfarebný až žltý roztok bez viditeľných častíc.
2. Pripravte **výsledný infúzny roztok** (výsledná koncentrácia musí byť **1,5 – 40 mg/ml aztreonamu a 0,50 – 13,3 mg/ml avibaktamu**):

Infúzny vak: ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením príslušného vypočítaného objemu rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku obsahujúceho ktorýkoľvek z nasledovných roztokov: injekčný roztok chloridu sodného (0,9 %), injekčný roztok glukózy (5 %) alebo laktátový Ringerov roztok.

Pozri tabuľku 1 nižšie.

Tabuľka 1: Príprava dávok Emblavea pre dospelých v INFÚZNOM VAKU

Celková dávka (aztreonam/avibaktam)	Objem, ktorý sa má vytiahnuť z rekonštituovanej injekčnej liekovky (injekčných liekoviek)	Výsledný objem po nariedení v infúznom vaku^{1,2}
2 000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml až 250 ml
1 500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml až 250 ml
1 350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml až 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml až 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml až 250 ml
Všetky ostatné dávky	Objem (ml) vypočítaný na základe požadovanej dávky: Dávka (mg aztreonamu) ÷ 131,2 mg/ml aztreonamu alebo Dávka (mg avibaktamu) ÷ 43,7 mg/ml avibaktamu	Objem (ml) sa bude líšiť na základe dostupnej veľkosti infúzneho vaku a preferovanej výslednej koncentrácie. (musí byť 1,5 – 40 mg/ml aztreonamu a 0,50 – 13,3 mg/ml avibaktamu)

1. Naried'te na výslednú koncentráciu aztreonamu 1,5 – 40 mg/ml (výsledná koncentrácia avibaktamu 0,50 – 13,3 mg/ml) na stabilitu počas používania až do 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, následne až do 12 hodín pri teplote do 30 °C pre infúzne vaky obsahujúce injekčný roztok chloridu sodného (0,9 %) alebo laktátový Ringerov roztok.
2. Naried'te na výslednú koncentráciu aztreonamu 1,5 – 40 mg/ml (výsledná koncentrácia avibaktamu 0,50 – 13,3 mg/ml) na stabilitu počas používania až do 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, následne až do 6 hodín pri teplote do 30 °C pre infúzne vaky obsahujúce injekčný roztok glukózy (5 %).

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní počas používania je zodpovedný používateľ a nesmú sa prekročiť tie, ktoré sú uvedené vyššie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.