KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMBLAVEO® 1,5 g/0,5 g infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon;

Aztreonam beta	1.500 mg
Avibaktam sodyum	542 mg (500 mg avibaktama eşdeğer)

Sulandırma sonrasında 1 mL çözelti, 131,2 mg aztreonam beta ve 43,7 mg avibaktam içerir (bkz. Bölüm 6.6).

Yardımcı madde(ler):

Flakon başına yaklaşık 44,6 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi için toz

Beyaz ila hafif sarı arası, liyofilize kek görünümünde toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

EMBLAVEO, yetişkin hastalarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1):

- Komplike intra-abdominal enfeksiyon (komplike İAE)
- Hastane kökenli pnömoni (HKP), ventilatör ile ilişkili pnömoni (ViP) dahil
- Komplike idrar yolu enfeksiyonu (komplike İYE), piyelonefrit dahil

EMBLAVEO ayrıca, sınırlı tedavi seçenekleri olan yetişkin hastalarda aerobik Gram-negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Antibakteriyel ilaçların uygun kullanımı hakkında resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

EMBLAVEO'nun yalnızca, enfeksiyöz hastalıkların tedavisi konusunda uygun deneyime sahip bir hekime danışıldıktan sonra sınırlı tedavi seçenekleri olan yetişkin hastalarda aerobik Gram-negatif organizmalardan kaynaklı enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılması tavsiye edilir.

Tahmini kreatinin klirensi (CrCL) >50 mL/dk. olan yetişkinlerde doz
Tablo 1'de, kreatinin klirensi (CrCL) >50 mL/dk. olan hastalar için önerilen intravenöz uygulanan doz gösterilmektedir. İdame dozları, tek bir yükleme dozunun ardından, bir sonraki doz aralığında başlar.

Tablo 1. CrCL[a] > 50 mL/dk. olan yetişkin hastalarda enfeksiyon tipine göre önerilen intravenöz uygulanan doz

Enfeksiyon tipi	Aztreonam beta-avibaktam dozu		İnfüzyon süresi	Doz aralığı	Tedavi süresi
	Yükleme	İdame			
Komplike İAE[b]	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 saat	6 saatte bir	5-10 gün
HKP, ViP dahil	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 saat	6 saatte bir	7-14 gün
Komplike İYE, piyelonefrit dahil	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 saat	6 saatte bir	5-10 gün
Sınırlı tedavi seçenekleri olan hastalarda aerobik Gram-negatif organizmalara bağlı enfeksiyonlar	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 saat	6 saatte bir	Süre, enfeksiyon bölgesine göre değişir ve 14 güne kadar devam edebilir

a Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanmıştır.
b Anaerobik patojenlerin enfeksiyöz prosese katkı yaptığı biliniyorsa veya bundan şüpheleniliyorsa, metronidazol ile birlikte kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

İntravenöz kullanıma yöneliktir.

EMBLAVEO, 3 saat boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Uygulama öncesinde müstahzarın sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği (tahmini CrCL >50 ila ≤80 mL/dk.) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Tablo 2'de, tahmini kreatinin klirensi ≤50 mL/dk. olan hastalar için önerilen doz ayarlamaları gösterilmektedir. İdame dozları, tek bir yükleme dozunun ardından, bir sonraki doz aralığında başlar.

Tablo 2. Tahmini CrCL ≤50 mL/dk. olan hastalar için önerilen dozlar

Tahmini CrCL (mL/dk.)[a]	**Aztreonam beta-avibaktam dozu[b]**		**İnfüzyon süresi**	**Doz aralığı**
	Yükleme	**İdame**		
>30 ila ≤50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 saat	6 saatte bir
>15 ila ≤30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 saat	8 saatte bir
≤15 mL/dk., aralıklı hemodiyalizde[c,d]	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 saat	12 saatte bir

a Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanmıştır.
b Doz tavsiyeleri, FK modellemesini ve simülasyonunu temel alır.
c Hem aztreonam beta hem de avibaktam, hemodiyaliz ile atılır; hemodiyaliz günlerinde Emblaveo, hemodiyaliz seansından sonra uygulanmalıdır.
d Aztreonam beta-avibaktam, hemodiyaliz veya başka tür bir böbrek replasman tedavisi başlatılmadığı sürece, CrCL ≤15 mL/dk. olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, tahmini kreatinin klirensinin yakından izlenmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Hemodiyaliz dışında böbrek replasman tedavisi uygulanmakta olan hastalara (ör. sürekli veno-venöz hemofiltrasyon veya periton diyalizi) doz ayarlaması tavsiyesi vermek için yeterli veri yoktur. Sürekli böbrek replasman tedavisi (CRRT) alan hastalar, hemodiyalizdeki hastalardan daha yüksek doza ihtiyaç duyar. Sürekli böbrek replasman tedavisi uygulanan hastalar için doz, CRRT klirensi (mL/dk. cinsinden CLCRRT) göz önüne alınarak ayarlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
18 yaş altı hastalarda EMBLAVEO'nun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda, yaşa dayalı doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

EMBLAVEO aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

Diğer herhangi bir beta-laktam antibakteriyel ajana (ör. penisilinler, sefalosporinler veya karbapenemler) karşı şiddetli aşırı duyarlılık (ör. anafilaktik reaksiyon, şiddetli cilt reaksiyonu).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Tedaviden önce, hastanın aztreonam betaya veya diğer beta-laktam müstahzarlarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları öyküsü olup olmadığı belirlenmelidir. EMBLAVEO, herhangi bir beta-laktam ajanına karşı şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Ayrıca, diğer beta-laktam müstahzarlarına karşı başka herhangi bir türde aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalara aztreonam beta-avibaktam uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları olduğunda, EMBLAVEO tedavisi derhal durdurulmalı ve yeterli acil durum tedbirleri başlatılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, EMBLAVEO ile tedavi esnasında yakından izleme yapılması önerilir. Aztreonam beta ve avibaktam ağırlıklı olarak böbrekler aracılığıyla atılır; dolayısıyla doz, böbrek yetmezliği derecesine göre azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Bazı yayınlarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda ve beta-laktam doz aşımı ile bağlantılı olarak, aztreonam beta kullanımında nörolojik sekeller (ör. ensefalopati, zihin karışıklığı, sara, bilinç bozukluğu, hareket bozuklukları) gelişebildiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.9).

Nefrotoksik ürünlerle (ör. aminoglikozitler) eş zamanlı uygulama, böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. Böbrek fonksiyonu değişebilecek hastalarda CrCL izlenmeli ve EMBLAVEO dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

EMBLAVEO ile karaciğer enzimlerinde yükselme gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, EMBLAVEO ile tedavi esnasında yakından izleme yapılması önerilir.

Klinik verilerin sınırlılıkları

Komplike İAE, ViP dahil HKP ve piyelonefrit dahil komplike İYE'si olan hastaların tedavisinde aztreonam beta-avibaktam kullanımı; tek başına aztreonam beta ile edinilen deneyime, aztreonam beta-avibaktamın farmakokinetik-farmakodinamik analizlerine ve komplike İAE ya da HKP/ViP'si olan 422 yetişkin üzerinde yapılan randomize klinik çalışmadan elde edilen sınırlı verilere dayanmaktadır.

Sınırlı tedavi seçenekleri olan hastalarda aerobik Gram-negatif organizmalardan kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde aztreonam beta-avibaktam, aztreonam beta-avibaktam için yapılan farmakokinetik/farmakodinamik analize ve komplike İAE veya HKP/ViP'si olan 422 yetişkin (bunlar arasında, karbapeneme dirençli [meropeneme dirençli] organizması olan 17 hastaya EMBLAVEO ile tedavi uygulanmıştır) üzerinde yapılan randomize klinik çalışmadan elde edilen sınırlı verilere ve metallo-β-laktamaz (MBL) üreten Gram-negatif bakteriler nedeniyle ciddi enfeksiyonları olan 15 yetişkin (12 hastaya EMBLAVEO ile tedavi uygulanmıştır) üzerinde yapılan randomize klinik çalışmaya dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Aztreonam beta-avibaktam aktivite spektrumu

Aztreonam betanın; *Acinetobacter* spp., Gram-pozitif organizmaların ve anaerobların büyük kısmına karşı çok az aktivitesi vardır veya hiç aktivitesi yoktur (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1). Bu patojenlerin, enfeksiyon sürecine katkıda bulunduğu biliniyorsa veya bundan şüpheleniliyorsa ilave antibakteriyel ajanlar kullanılmalıdır.

Avibaktamın inhibitör spektrumu, Ambler sınıf A β-laktamazlar ve sınıf C β-laktamazlar dahil olmak üzere aztreonam betayı etkisizleştiren enzimlerin birçoğunu içerir. Avibaktam, sınıf B enzimleri (metallo-β-laktamazlar) engellemez ve sınıf D enzimlerin büyük kısmını engelleyemez. Aztreonam beta genellikle, sınıf B enzimlerin hidrolizine karşı stabildir (bkz. Bölüm 5.1).

Clostridioides difficile ile ilişkili ishal

Aztreonam beta kullanımıyla *Clostridioides (C.) difficile* ile ilişkili ishal (CDAD) ve psödomembranöz kolit gelişebildiği bildirilmiştir ve bunların şiddeti, hafif ile yaşamı tehdit edici arasında değişebilir. Bu tanı, EMBLAVEO uygulaması esnasında veya sonrasında ishal görülen hastalarda dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). EMBLAVEO tedavisine son verilmesi ve *C. difficile* için özgül bir tedavi uygulanması düşünülmelidir. Peristaltizmi engelleyen müstahzarlar verilmemelidir.

Duyarlı olmayan organizmalar

EMBLAVEO kullanımı, duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir ve bu, tedavinin kesilmesini veya diğer uygun önlemleri gerektirebilir.

Protrombin zamanında uzama/oral antikoagülanların aktivitesinde artış

Aztreonam beta alan hastalarda protrombin zamanında uzama bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eş zamanlı oral antikoagülan kullanılması halinde uygun izleme yapılmalıdır ve istenen antikoagülasyon seviyesini korumak için bu kişilerin dozlarında ayarlamalar yapılması gerekebilir.

Serolojik test etme işlemleriyle etkileşim

Aztreonam beta ile tedavi esnasında direkt veya indirekt Coombs testi pozitifliği (doğrudan veya dolaylı antiglobulin testi) gelişebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Sodyum

Bu müstahzar, yetişkin bir kişi için DSÖ tarafından önerilen en yüksek günlük alım (RDI) değeri olan 2 g sodyumun %2,2'sine eşdeğer olacak şekilde, flakon başına yaklaşık 44,6 mg sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

EMBLAVEO, sodyum içeren çözeltilerle seyreltilerek kullanılabilir (bkz. Bölüm 6.6) ve bu durumda hastaya uygulanacak toplam sodyum miktarı, tüm sodyum kaynaklarıyla birlikte değerlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vitro olarak, aztreonam beta ve avibaktam, kandan aktif olarak alınmalarına katkıda bulunabilecek ve dolayısıyla vücuttan atılımını etkileyebilecek OAT1 ve OAT3 taşıyıcılarının substratlarıdır. Probenesid (güçlü bir OAT inhibitörü) avibaktam alımını *in vitro* olarak %56 ila %70 oranında engeller ve dolayısıyla, birlikte uygulandığında, avibaktam eliminasyonunu değiştirme potansiyeli vardır. Aztreonam beta-avibaktam ve probenesidin bir klinik etkileşim çalışması yürütülmediğinden, probenesid ile birlikte uygulama önerilmemektedir.

Aztreonam beta, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmez. *İn vitro* olarak, avibaktam, klinik açıdan anlamlı maruziyet aralığında sitokrom P450 enzimlerinde anlamlı inhibisyon ve indüksiyon sergilememiştir. Avibaktam, *in vitro* olarak, klinik açıdan anlamlı maruziyet aralığında başlıca böbrek veya karaciğer taşıyıcılarını engellemez; dolayısıyla, bu mekanizmalar aracılığıyla ilaç-ilaç etkileşimi potansiyelinin düşük olduğu kabul edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
EMBLAVEO, pediyatrik hastaların kullanımına yönelik değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi
Aztreonam beta veya avibaktamın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veriler yoktur veya sınırlı veriler vardır. Aztreonam betayla hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret edilmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Avibaktamla hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, teratojenik etki bulgusu olmadan üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Aztreonam beta-avibaktam hamilelik esnasında yalnızca açıkça endike olduğunda ve anne için fayda, çocuk için olan riske göre ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Aztreonam beta, eş zamanlı olarak elde edilen maternal serumdakilerin %1'inden daha az konsantrasyonlarda insan sütüne geçer. Avibaktamın, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki çocuk için risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin çocuğa faydası ve tedavinin kadına faydası göz önünde bulundurularak, emzirmeye devam edilmemesi veya aztreonam beta-avibaktam tedavisinin kesilmesi/tedaviden kaçınılmasına dair bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Aztreonam betanın/avibaktamın fertilite üzerindeki etkisine ilişkin olarak insanlarda veri mevcut değildir. Aztreonam beta veya avibaktam ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, fertilite açısından zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Aztreonam beta-avibaktam uygulamasını takiben, araç sürme veya makine kullanma becerisi üzerinde minör etkisi olabilecek istenmeyen etkiler oluşabilir (ör. sersemlik) (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aztreonam beta-avibaktam ile tedavi uygulanan hastalarda en yaygın advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) anemi (%6,9), ishal (%6,2), alanin aminotransferaz (ALT) artışı (%6,2) ve aspartat aminotransferaz (AST) artışı (%5,2) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Aşağıdaki AİR'ler, tek başına aztreonam beta ile bildirilmiş ve/veya EMBLAVEO ile yapılan Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarda tanımlanmıştır (n=305).

Advers reaksiyonlar, Tablo 3'te sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisine göre listelenmektedir. Her bir ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorileri aşağıda verilen sınıflandırmaya göre belirlenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 3: Sistem organ sınıfına göre sunulan advers reaksiyonların sıklığı

Sistem Organ Sınıfı	**Yaygın ≥1/100 ila <1/10**	**Yaygın olmayan ≥1/1.000 ila <1/100**	**Seyrek ≥1/10.000 ila <1/1.000**	**Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Vulvovajinal kandidiyaz Vajinal enfeksiyon	Süperenfeksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi Trombositoz Trombositopeni	Eozinofil sayısında artış Lökositoz	Pansitopeni Nötropeni Protrombin zamanı uzaması	

Sistem Organ Sınıfı	**Yaygın ≥1/100 ila <1/10**	**Yaygın olmayan ≥1/1.000 ila <1/100**	**Seyrek ≥1/10.000 ila <1/1.000**	**Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)**
			Etkinleştirilmiş parsiyel tromboplastin zamanında uzama Coombs testi pozitif Direkt Coombs testi pozitifliği İndirekt Coombs testi pozitifliği	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Anafilaktik reaksiyon İlaca karşı aşırı duyarlılık		
Psikiyatrik hastalıklar	Zihin karışıklığı durumu	Uykusuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları	Sersemlik	Ensefalopati Baş ağrısı Oral hipoestezi Disguzi	Nöbet Parestezi	
Göz hastalıkları			Diplopi	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo Kulak çınlaması	
Kardiyak hastalıkları		Ekstrasistol		
Vasküler hastalıkları		Kanama Hipotansiyon Kızarma		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Bronkospazm	Dispne Hırıltılı solunum Hapşırma Burun tıkanıklığı	

Sistem Organ Sınıfı	**Yaygın ≥1/100 ila <1/10**	**Yaygın olmayan ≥1/1.000 ila <1/100**	**Seyrek ≥1/10.000 ila <1/1.000**	**Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)**
Gastrointestinal hastalıklar	İshal Mide bulantısı Kusma Karın ağrısı	*Clostridioides difficile* koliti Gastrointestinal kanama Ağız ülseri	Psödomembranöz kolit Nefesin kokması	
Hepato-bilier hastalıkları	Aspartat aminotransferaz artışı Alanin aminotransferaz artışı Transaminazlarda artış	Gama-glutamiltransferaz artışı Kan alkalin fosfataz artışı	Hepatit Sarılık	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Anjiyoödem Toksik epidermal nekroliz Eksfoliyatif dermatit Eritema multiforma Purpura Kurdeşen Peteşi Kaşıntı Hiperhidroz		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Miyalji	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Kan kreatinin artışı		

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın ≥1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1.000 ila <1/100	Seyrek ≥1/10.000 ila <1/1.000	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Memede hassasiyet	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Filebit Tromboflebit İnfüzyon bölgesinde ekstravazasyon Enjeksiyon bölgesinde ağrı Pireksi	Göğüste rahatsızlık Asteni	Halsizlik	

Kounis sendromu

Diğer beta-laktam antibiyotiklerin kullanımında alerjik reaksiyon ile ilişkili akut koroner sendrom (Kounis sendromu) bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı; özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, ensefalopati, zihin karışıklığı, sara, bilinç bozukluğu ve hareket bozukluklarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Gerekirse aztreonam beta ve avibaktam, hemodiyalizle kısmen uzaklaştırılabilir.

4 saatlik hemodiyaliz uygulamasında, aztreonam beta dozunun %38'i ve avibaktam dozunun %55'i uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antibakteriyeller, diğer beta-laktam antibakteriyeller, monobaktamlar

ATC kodu: J01DF51

Etki mekanizması

Aztreonam beta, penisilin bağlanma proteinlerine (PBP'ler) bağlanma sonrasında bakteriyel peptidoglikan hücre duvarı sentezini engeller ve bu, bakteriyel hücre lizisine ve ölümüne yol açar. Aztreonam beta genellikle, sınıf B enzimlerle (metallo-β-laktamazlar) hidrolize karşı stabildir.

Avibaktam, hidrolize karşı stabil bir enzim ile kovalent bir bağ oluşturarak etki gösteren bir β-laktam, β-laktamaz dışı inhibitördür. Avibaktam; Ambler sınıf A ile sınıf C β-laktamazlar ve genişletilmiş spektrumlu β-laktamazlar (ESBL'ler), *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) ve OXA-48 karbapenemazlar dahil olmak üzere bazı sınıf D enzimleri ve AmpC enzimlerini engeller. Avibaktam, sınıf B enzimleri engellemez ve sınıf D enzimlerin birçoğunu engelleyemez.

Direnç

Aztreonam beta-avibaktamı potansiyel olarak etkileyebilecek bakteriyel direnç mekanizmaları arasında, avibaktam ile inhibisyona karşı dirençli olan ve aztreonam betayı hidrolize edebilen β-laktamaz enzimler, mutant veya kazanılmış PBP'ler, her iki bileşiğe karşı azalan dış zar geçirgenliği ve her iki bileşiğin de aktif efluksu yer almaktadır.

Özgül patojenlere karşı antibakteriyel aktivite

İn vitro çalışmalar, aşağıdaki patojenlerin, kazanılmış direnç mekanizmaları yokken aztreonam beta-avibaktama karşı duyarlı olabileceğini göstermektedir:

Aerobik Gram-negatif organizmalar
- *Citrobacter freundii* kompleksi
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae* kompleksi
- *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*

İn vitro çalışmalar, aşağıdaki türlerin, aztreonam beta-avibaktama karşı duyarlı olmadığını göstermektedir:

- *Acinetobacter* spp.
- Aerobik Gram-pozitif organizmalar
- Anaerobik organizmalar

Diğer antibakteriyel ilaçlarla birlikte antibakteriyel aktivite

Aztreonam beta-avibaktam ve amikasin, siprofloksasin, kolistin, daptomisin, gentamisin, levofloksasin, linezolid, metronidazol, tigesiklin, tobramisin ve vankomisin ile yapılan *in vitro* ilaç birlikte kullanım çalışmalarında sinerji veya antagonizm ortaya konulmamıştır.

Duyarlılık test etme kırılma noktaları

Aztreonam beta-avibaktam için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Etme Komitesi (EUCAST) tarafından, duyarlılık testleri için MİK (en düşük inhibitör konsantrasyonu) yorumlama kriterleri belirlenmiştir ve burada listelenmektedir: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Normal böbrek fonksiyonu bulunan Faz 3 hastalarında (n=127), 6 saatte bir uygulanan 1,5 g aztreonam beta/0,5 g avibaktamın 3 saatlik çoklu infüzyonundan sonra, aztreonam beta ve avibaktam geometrik ortalama (%CV) kararlı durum en yüksek plazma konsantrasyonu ($C_{maks,ss}$) ve 24 saatte konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan ($EAA_{24,ss}$), sırasıyla 54,2 mg/L (40,8) ve 11,0 mg/L (44,9) ve sırasıyla 833 mg*sa/L (45,8) ve 161 mg*sa/L (47,5) olmuştur. Aztreonam beta-avibaktamın birlikte tekli ve çoklu doz uygulamasını takiben aztreonam beta ve avibaktamın farmakokinetik parametreleri, aztreonam beta veya avibaktam tek başlarına uygulandığında belirlenen parametrelere benzer olmuştur.

Emilim:

Uygulanabilir değildir.

Dağılım:

Avibaktam ve aztreonam betanın insan proteinine bağlanması, konsantrasyondan bağımsız ve düşük olup, sırasıyla yaklaşık %8 ve %38'dir. 6 saatte bir 3 saat boyunca infüzyonla uygulanan 1,5 g/0,5 g aztreonam beta-avibaktam çoklu dozlarının ardından, komplike intra-abdominal enfeksiyonları olan hastalarda, aztreonam beta ve avibaktamın kararlı durum dağılım hacimleri sırasıyla 20 L ve 24 L değeriyle benzer olmuştur.

Aztreonam beta, plasentayı geçer ve anne sütüne geçer.

Aztreonam betanın, pulmoner epitelyal duvar sıvısına (ELF) nüfuzu klinik olarak incelenmemiştir; entübe hastalarda intravenöz uygulanan tek bir aztreonam beta 2 g dozundan 2 ila 8 saat sonra, bronşiyal salgılardaki konsantrasyonunun serumdaki konsantrasyona olan ortalama oranı %21 ila %60 olarak rapor edilmiştir.

Avibaktam, insan bronşiyal ELF'ye, plazmanın %30'u civarında konsantrasyonlarla ve ELF ile plazma arasında benzer bir konsantrasyon zaman profiliyle nüfuz eder. Avibaktam, cilt enfeksiyonlarının olduğu yerde deri altı dokuya nüfuz eder; doku konsantrasyonları, plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonlarına yaklaşık olarak eşittir.

Aztreonam betanın, sağlam kan-beyin bariyerine nüfuzu sınırlıdır ve bu, inflamasyon olmadığında beyin-omurilik sıvısında (BOS) düşük seviyelerde aztreonam betayla sonuçlanır. Ancak, meninksler inflame olduğunda BOS'taki aztreonam beta konsantrasyonu artar.

Biyotransformasyon:

Aztreonam beta, yoğun şekilde metabolize edilmez. Ana metabolit etkisizdir ve hidroliz nedeniyle beta-laktam halkasının açılmasıyla oluşur. Geri kazanım verileri, dozun yaklaşık %10'unun bu ana metabolit olarak atıldığını göstermektedir. İnsan karaciğer preparatlarında (mikrozom ve hepatositlerde) avibaktam metabolizması gözlemlenmemiştir. [^{14}C]-avibaktam ile dozlamayı takiben, insan plazması ve idrarındaki ilaçla ilgili başlıca bileşen değişmemiş avibaktamdır.

Eliminasyon:

Hem aztreonam beta hem de avibaktamın terminal yarılanma ömrü ($t_{½}$), intravenöz uygulamadan sonra yaklaşık 2 ila 3 saattir.

Aztreonam beta, idrarda, aktif tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyon ile atılır. İdrarda, intravenöz veya intramüsküler uygulanan dozun yaklaşık %75 ila %80'i geri kazanılmıştır. İdrar radyoaktivitesinin bileşenleri, değişmemiş aztreonam beta (8 saat içinde yaklaşık %65 geri kazanılmış), aztreonam betanın etkisiz β-laktam halka hidroliz ürünü (yaklaşık %7) ve bilinmeyen metabolitler (yaklaşık %3) idi. Aztreonam betanın yaklaşık %12'si feçese atılır.

Avibaktam idrara, değişmeden ve yaklaşık 158 mL/dk. böbrek klirens değeri ile atılır ve bu, glomerüler filtrasyona ek olarak aktif tübüler sekresyonu gösterir. İdrarda atılan değişmemiş ilaç yüzdesi, uygulanan dozdan bağımsız olmuştur ve kararlı durumda avibaktam dozunun %83,8 ila %100'üne tekabül etmiştir. Avibaktamın %0,25'inden azı feçese atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Hem aztreonam beta hem de avibaktamın farmakokinetikleri, araştırılan doz aralığında (1.500 mg ila 2.000 mg aztreonam beta; 375 mg ila 600 mg avibaktam) yaklaşık olarak doğrusaldır. Normal böbrek fonksiyonu olan sağlıklı gönüllülerde 11 güne kadar, 6 saatte bir intravenöz uygulanan çoklu 1.500 mg/500 mg aztreonam beta-avibaktam infüzyonlarını takiben, kayda değer bir aztreonam beta veya avibaktam birikimi gözlemlenmemiştir.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken
Aztreonam beta-avibaktamın farmakokinetikleri, cinsiyet veya ırktan anlamlı şekilde etkilenmemektedir. Aztreonam beta-avibaktamın popülasyon farmakokinetik analizinde, vücut

kitle indeksi (VKİ) ≥30 kg/m^2 olan yetişkin hastalarda, VKİ değeri <30 kg/m^2 olanlara kıyasla, ilaç maruziyetinde klinik açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:
Aztreonam beta ve avibaktamın eliminasyonu, böbrek yetmezliği olan hastalarda azalmıştır. Avibaktam EAA değerleri; hafif (burada CrCL 50 ila 79 mL/dk. olarak tanımlanır), orta düzey (burada CrCL 30 ila 49 mL/dk. olarak tanımlanır), şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL <30 mL/dk., diyaliz gerektirmeyen) ve son evre böbrek hastalığı olan gönüllülerde, normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülere (burada, CrCL >80 mL/dk. olarak tanımlanır) kıyasla, sırasıyla ortalama 2,6 kat, 3,8 kat, 7 kat ve 19,5 kat artmıştır. Tahmini CrCL değeri ≤ 50 mL/dk. olan hastalarda doz ayarlaması gerekir; bkz. Bölüm 4.2.

Karaciğer yetmezliği:
Herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda avibaktamın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır. Aztreonam beta ve avibaktamın hepatik metabolizmayı anlamlı şekilde etkilemediği görüldüğünden, her iki etkin maddenin de sistemik klirensinin, karaciğer yetmezliğinden anlamlı şekilde etkilenmesi beklenmemektedir.

Yaşlı hastalar (≥65 yaş):
Yaşlılarda, hem aztreonam beta hem de avibaktamın ortalama eliminasyon yarılanma ömrü artmakta ve plazma klirensi azalmaktadır; bu, aztreonam beta ile avibaktamın renal klirensindeki yaşa bağlı azalmayla tutarlıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Aztreonam beta-avibaktamın farmakokinetikleri, pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Aztreonam betanın özgül patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitesinin, doz aralığı boyunca aztreonam beta-avibaktam minimum inhibitör konsantrasyonunun üzerindeki serbest ilaç konsantrasyon süresi yüzdesiyle en iyi korelasyonda olduğu gösterilmiştir (%*f*T >aztreonam beta-avibaktam MİK). Avibaktam için, farmakokinetik/farmakodinamik (FK-FD) indeks, doz aralığı boyunca bir eşik konsantrasyonun üzerindeki serbest ilaç konsantrasyon süresinin yüzdesidir (%*f*T >C_T).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Aztreonam beta

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite veya üreme toksisitesi üzerinde yapılan geleneksel çalışmalara dayanılarak, aztreonam betanın klinik dışı verilerinde, insanlar için özel bir tehlike açığa çıkmamaktadır. İntravenöz uygulanan aztreonam beta ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Avibaktam

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi veya genotoksisite üzerinde yapılan geleneksel çalışmalara dayanılarak, avibaktamın klinik dışı verilerinde, insanlar için özel bir tehlike açığa çıkmamaktadır. Avibaktam ile karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Aztreonam beta ve avibaktam birlikte kullanım toksisitesi

Sıçanlar üzerinde yapılan 28 günlük birlikte kullanım toksikoloji çalışmasında, avibaktamın, birlikte kullanıldığında aztreonam betanın güvenlilik profilini değiştirmediği gösterilmiştir.

Üreme toksisitesi

Aztreonam betayla hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, fertilite, gebelik, embriyo/fetüs gelişimi, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler işaret edilmemektedir.

300 ve 1.000 mg/kg/gün düzeyinde avibaktam uygulanan hamile tavşanlarda, potansiyel olarak maternal toksisiteyle ilişkili olabilecek, dozla ilişkili daha düşük ortalama fetal ağırlık ve osifikasyon gecikmesi saptanmıştır. Maternal ve fetal NOAEL (100 mg/kg/gün) düzeyinde plazma maruziyeti, orta ila düşük güvenlilik aralığını işaret eder.

Sıçanlarda, embriyofetal gelişim veya fertilite üzerinde bir advers etki gözlemlenmemiştir. Sıçanlarda gebelik ve emzirme süresince avibaktam uygulamasını takiben yavrunun sağkalımı, büyümesi veya gelişimi üzerinde bir etki olmamıştır; ancak insan terapötik maruziyetlerinin yaklaşık 2,8 katına eşit veya daha yüksek maternal maruziyetlerde sıçan yavrularının %10'undan azında renal pelvis ve üreterde dilatasyon insidansında artış olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Arjinin

6.2 Geçimsizlikler

EMBLAVEO, Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Kuru toz

24 ay.

Sulandırma sonrasında

Sulandırılmış flakon, intravenöz infüzyon için infüzyon torbasının veya uygun aztreonam beta-avibaktam dozunu veren stok çözeltisinin hazırlanması için 30 dakika içinde kullanılmalıdır.

Seyreltme sonrasında

İnfüzyon torbaları
İntravenöz uygulanacak çözelti, enjeksiyonluk sodyum klorür (%0,9) çözeltisi veya Laktatlı Ringer çözeltisi ile hazırlandığında, 2°C-8°C'de 24 saat, ardından 30°C'ye kadar sıcaklıklarda 12 saate kadar, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi ortaya konmuştur.

İntravenöz uygulanacak çözelti, enjeksiyonluk glukoz (%5) çözeltisiyle hazırlandığında, 2°C-8°C'de 24 saat, ardından 30°C'ye kadar 6 saat boyunca, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi ortaya konmuştur.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırma ve seyreltme işlemleri kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmediği takdirde müstahzar hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve kullanıcı bunları aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).

Işıktan korumak için, orijinal ambalajı içinde saklayınız.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk (klorobütil) tıpa ve geçme kapaklı alüminyum conta ile kapatılmış 30 mL cam flakon (Tip 1). 1 kutuda 10 flakon bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Toz, enjeksiyonluk steril su ile sulandırılmalı ve elde edilen konsantre, kullanımdan hemen önce seyreltilmelidir. Sulandırılmış çözelti, şeffaf, renksiz ile sarı arası bir çözeltidir ve görünür partiküller içermez.

Çözeltinin hazırlanması ve uygulanması için standart aseptik teknikler kullanılmalıdır. Dozlar, uygun boyutta bir infüzyon torbası içinde hazırlanmalıdır.

Parenteral ilaçlar, uygulama öncesinde parçacık varlığı açısından görsel olarak kontrol edilmelidir.

Her bir flakon yalnızca bir kullanım içindir.

Sulandırma başlangıcı ve intravenöz infüzyonun hazırlanmasının tamamlanması arasındaki toplam süre 30 dakikayı aşmamalıdır.

EMBLAVEO (aztreonam beta-avibaktam) bir birlikte kullanım ürünüdür; her flakon, sabit 3:1 oranında 1,5 g aztreonam beta ve 0,5 g avibaktam içerir.

<u>İNFÜZYON TORBASI içinde yetişkin dozlarını hazırlama talimatları:</u>

NOT: Aşağıdaki prosedürde, 1,5-40 mg/mL **aztreonam beta** ve 0,5-13,3 mg/mL **avibaktam** nihai konsantrasyonlu bir infüzyon çözeltisi hazırlama adımları açıklanmaktadır. Bu adımlara başlanmadan önce, tüm hesaplamalar tamamlanmış olmalıdır.

1. **Sulandırılmış çözeltiyi** hazırlayın (**131,2 mg/mL** aztreonam beta ve **43,7 mg/mL** avibaktam):
   a) İğneyi, flakon kapağından geçirin ve 10 mL steril enjeksiyonluk su enjekte edin.
   b) İğneyi geri çekin ve görünür partiküller içermeyen, şeffaf, renksiz ile sarı renkli arası bir çözelti elde etmek üzere flakonu hafifçe çalkalayın.
2. İnfüzyonluk **nihai çözeltiyi** hazırlayın (nihai konsantrasyon, **1,5-40 mg/mL** aztreonam beta ve **0,5-13,3 mg/mL** avibaktam olmalıdır):
   İnfüzyon torbası: Sulandırılmış çözeltinin uygun şekilde hesaplanan hacmini, şunlardan herhangi birini içeren bir infüzyon torbasına aktararak, sulandırılmış çözeltiyi daha fazla seyreltin: Sodyum klorür (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisi, glukoz (%5) enjeksiyonluk çözeltisi veya Laktatlı Ringer çözeltisi.

Aşağıda yer alan Tablo 4'e bakınız.

Tablo 4. Bir İNFÜZYON TORBASI içinde yetişkin dozları için EMBLAVEO hazırlanması

Toplam doz (aztreonam beta/avibaktam)	**Sulandırılmış flakon(lar)dan çekilecek hacim**	**İnfüzyon torbasında seyreltme sonrasında nihai hacim[a,b]**
2.000 mg/667 mg	15,2 mL	50 mL ila 250 mL
1.500 mg/500 mg	11,4 mL	50 mL ila 250 mL
1.350 mg/450 mg	10,3 mL	50 mL ila 250 mL
750 mg/250 mg	5,7 mL	50 mL ila 250 mL
675 mg/225 mg	5,1 mL	50 mL ila 250 mL
Diğer tüm dozlar	Gereken doza göre hesaplanan hacim (mL): **Doz (mg aztreonam beta) ÷ 131,2 mg/mL aztreonam beta** **veya** **Doz (mg avibaktam) ÷ 43,7 mg/mL avibaktam**	Hacim (mL), infüzyon torbası boyut mevcudiyetine ve tercih edilen nihai konsantrasyona göre farklılık gösterecektir (1,5-40 mg/mL aztreonam beta ve 0,5-13,3 mg/mL avibaktam olmalıdır)

a Sodyum klorür (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya Laktatlı Ringer çözeltisi içeren infüzyon torbaları için, 2°C-8°C'de 24 saate kadar, ardından 30°C'ye kadar sıcaklıklarda 12 saate kadar kullanım stabilitesi için, 1,5-40 mg/mL'lik nihai aztreonam beta konsantrasyonuna (nihai avibaktam konsantrasyonu 0,5-13,3 mg/mL) seyreltin.

b Glukoz (%5) enjeksiyonluk çözelti içeren infüzyon torbaları için, 2°C-8°C'de 24 saate kadar, ardından 30°C'ye kadar sıcaklıklarda 6 saate kadar kullanım stabilitesi için, 1,5-40 mg/mL'lik nihai aztreonam beta konsantrasyonuna (nihai avibaktam konsantrasyonu 0,5-13,3 mg/mL) seyreltin.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No:199 İç Kapı No:106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/200

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.06.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ