

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emblaveo 1,5 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1,5 g de aztreonam y avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.

Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 131,2 mg de aztreonam y 43,7 mg de avibactam (ver sección 6.6).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Emblaveo contiene aproximadamente 44,6 mg de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Liofilizado para suspensión de color blanco a ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Emblaveo está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes adultos (ver las secciones 4.4 y 5.1).

- Infección intraabdominal complicada (IIAc).
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).
- Infección del tracto urinario complicada (ITUC), incluyendo pielonefritis.

Emblaveo también está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda el uso de Emblaveo para tratar infecciones causadas por microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas solamente tras la consulta con un médico con experiencia adecuada en el manejo de enfermedades infecciosas.

Posología

Adultos con un aclaramiento de creatinina (CrCl) estimado >50 ml/min

La Tabla 1 muestra la dosis intravenosa (IV) recomendada para pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) >50 ml/min. A una dosis de carga única inicial le siguen dosis de mantenimiento que comienzan en el siguiente intervalo de dosificación.

Tabla 1. Dosis intravenosa recomendada por tipo de infección en pacientes adultos con un CrCl^a >50 ml/min

Tipo de infección	Dosis de aztreonam/avibactam		Tiempo de perfusión	Intervalo de dosis	Duración del tratamiento
	Carga	Mantenimiento			
IIAc ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	5-10 días
NAH, incluyendo NAV	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	7-14 días
ITUc, incluyendo pielonefritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	5-10 días
Infecciones debidas a microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes con opciones terapéuticas limitadas	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	A determinar en función del lugar de la infección. El tratamiento puede prolongarse hasta un máximo de 14 días

a Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

b Para utilizarse en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaerobios que puedan contribuir al proceso infeccioso.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl estimado >50 a ≤80 ml/min).

La Tabla 2 muestra los ajustes de dosis recomendados en pacientes con un CrCl estimado ≤50 ml/min. A una dosis de carga única inicial le siguen dosis de mantenimiento que comienzan en el siguiente intervalo de dosificación.

Tabla 2. Dosis recomendadas en pacientes con un CrCl estimado ≤50 ml/min

CrCl estimado (ml/min) ^a	Dosis de aztreonam/avibactam ^b		Tiempo de perfusión	Intervalo de dosis
	Carga	Mantenimiento		
>30 a ≤50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 horas	Cada 6 horas
>15 a ≤30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 horas	Cada 8 horas
≤15 ml/min, en hemodiálisis intermitente ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 horas	Cada 12 horas

a Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

b Las recomendaciones posológicas se basan en modelos y simulaciones farmacocinéticas.

c Aztreonam y avibactam se eliminan mediante hemodiálisis. Durante los días de hemodiálisis, Emblaveo se debe administrar tras la finalización de la hemodiálisis.

d Aztreonam/avibactam no se debe utilizar en pacientes con un CrCl ≤15 ml/min a menos que se haya iniciado la hemodiálisis u otro tipo de terapia de reemplazo renal continua.

En los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda un control estrecho del aclaramiento de creatinina (ver las secciones 4.4 y 5.2).

No se dispone de suficientes datos para recomendar el ajuste de dosis en pacientes sometidos a una terapia de reemplazo renal distinta de la hemodiálisis (p. ej., hemodiafiltración venovenosa continua o diálisis peritoneal). Los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal continua (CRRT, por sus siglas en inglés) necesitan una dosis más alta que los que reciben hemodiálisis. El ajuste de dosis debe guiarse por el aclaramiento CRRT (CLCRRT en ml/min) en los pacientes sometidos a una terapia de reemplazo renal continua.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Emblaveo en pacientes pediátricos <18 años.
No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Emblaveo se administra mediante perfusión IV durante 3 horas.

Las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración pueden consultarse en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a aztreonam u otros medicamentos betalactámicos. Emblaveo está contraindicado en pacientes que tengan un historial de reacciones de hipersensibilidad graves a cualquier agente betalactámico (ver sección 4.3). Adicionalmente, se debe tener precaución cuando se administre aztreonam/avibactam a pacientes con un historial de otro tipo de reacción de hipersensibilidad a otros medicamentos betalactámicos. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Emblaveo y adoptar medidas de emergencia adecuadas.

Insuficiencia renal

Se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes con insuficiencia renal durante el tratamiento con Emblaveo. Aztreonam y avibactam se eliminan principalmente a través de los riñones, por tanto, la dosis se debe reducir de acuerdo con el grado de insuficiencia renal (ver sección 4.2). Se han notificado casos de secuelas neurológicas con el uso de aztreonam (p. ej., encefalopatía, confusión, epilepsia, alteraciones de la conciencia, trastornos del movimiento) en pacientes con insuficiencia renal y asociados con una sobredosis por betalactámicos (ver sección 4.9).

El tratamiento concomitante con productos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos) puede afectar negativamente a la función renal. Se debe controlar el CrCl en pacientes con una función renal alterada y se debe ajustar la dosis de Emblaveo en consonancia (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Se ha observado una elevación de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con Emblaveo (ver sección 4.8). Se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes con insuficiencia hepática tratados con Emblaveo.

Limitaciones de los datos clínicos

El uso de aztreonam/avibactam para tratar pacientes con IIAC, NAH incluyendo la NAV e ITUC (incluyendo la pielonefritis), se basa en la experiencia con aztreonam en monoterapia, en los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos de aztreonam/avibactam y en la limitada información de un estudio clínico aleatorizado de 422 adultos con IIAC o NAH/NAV.

El uso de aztreonam/avibactam para tratar infecciones debidas a microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes con opciones terapéuticas limitadas se basa en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de aztreonam/avibactam y en la información limitada de un estudio clínico aleatorizado de 422 adultos con IIAC o NAH/NAV (de estos, 17 pacientes con microorganismos resistentes a carbapenem [resistentes a meropenem] recibieron tratamiento con Emblaveo) y en otro estudio clínico aleatorizado de 15 adultos (de estos, 12 pacientes recibieron tratamiento con Emblaveo) con infecciones graves debidas a bacterias gram-negativas productoras de metalo-β-lactamasas (MBL) (ver sección 5.1).

Espectro de actividad de aztreonam/avibactam

Aztreonam tiene poca o ninguna actividad frente a la mayoría de *Acinetobacter* spp., microorganismos gram-positivos y anaerobios (ver las secciones 4.2 y 5.1). Se deben utilizar antibióticos adicionales cuando se sepa o se sospeche que estos patógenos contribuyen al proceso infeccioso.

El espectro inhibitorio de avibactam incluye muchas de las enzimas que inactivan aztreonam, incluyendo las β-lactamasas de la clase A de Ambler y β-lactamasas de la clase C. Avibactam no inhibe las enzimas de clase B (metalo-β-lactamasas) ni tampoco es capaz de inhibir muchas de las enzimas de clase D. Aztreonam es generalmente estable a la hidrólisis por las enzimas de clase B (ver sección 5.1).

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (Dacd) y de colitis pseudomembranosa con aztreonam, con una gravedad de leve a potencialmente mortal. Se debe considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o tras la administración de Emblaveo (ver sección 4.8). Se debe valorar la interrupción del tratamiento con Emblaveo y la administración de un tratamiento específico para *C. difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Microorganismos no-sensibles

El uso de Emblaveo puede dar lugar al sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, que pueden requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Prolongación del tiempo de protrombina/aumento de la actividad de los anticoagulantes orales

Se ha notificado la prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con aztreonam (ver sección 4.8). Se debe llevar a cabo un seguimiento adecuado cuando se prescriben de forma concomitante anticoagulantes orales que podrían requerir un ajuste de la dosis para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Interferencias con pruebas serológicas

Se puede obtener un resultado positivo en el test de Coombs directo o indirecto (test de antiglobulina directo o indirecto) durante el tratamiento con aztreonam (ver sección 4.8).

Sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 44,6 mg de sodio por vial, equivalente al 2,2% de la ingesta máxima diaria (IDM) de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Emblaveo se puede diluir con soluciones que contienen sodio (ver sección 6.6) y esto se debe tener en cuenta en relación con el sodio total que se administra al paciente de todas las fuentes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro, Aztreonam y avibactam son sustratos de los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3 que podrían contribuir a la recaptación activa desde el compartimiento sanguíneo y, por tanto, a la excreción renal. Probenecid (un inhibidor potente del OAT) inhibe la recaptación de avibactam en un 56% a 70% *in vitro* y, por tanto, puede alterar la eliminación de avibactam cuando se administra de forma concomitante. Dado que no se ha llevado a cabo ningún estudio clínico de interacción de aztreonam/avibactam y probenecid, no se recomienda la administración concomitante con probenecid.

Aztreonam no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450. *In vitro*, avibactam no mostró inhibición significativa ni inducción de las enzimas del citocromo P450 en el rango de exposición clínicamente relevante. Avibactam no inhibe los principales transportadores renales o hepáticos *in vitro* en el rango de exposición clínicamente relevante, por lo que se considera que tiene un bajo potencial de interacción farmacológica a través de estos mecanismos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o hay datos limitados relativos al uso de aztreonam o avibactam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con aztreonam no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los estudios en animales con avibactam han mostrado toxicidad para la reproducción sin indicios de efectos teratogénos (ver sección 5.3).

Aztreonam/avibactam solo debe utilizarse durante el embarazo cuando esté claramente indicado y solo si el beneficio para la madre supera el riesgo para el niño.

Lactancia

Aztreonam se excreta en la leche materna en concentraciones que son inferiores al 1% de las del suero materno obtenido simultáneamente. Se desconoce si avibactam se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con aztreonam/avibactam tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de aztreonam/avibactam en la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales con aztreonam o avibactam no sugieren efectos perjudiciales en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se pueden producir efectos adversos (p. ej., mareo) que pueden tener una ligera influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con aztreonam/avibactam (ATM-AVI) fueron anemia (6,9%), diarrea (6,2%), y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) (6,2%) y de la aspartato aminotransferasa (AST) (5,2%).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con aztreonam en monoterapia y/ o se han identificado durante los estudios clínicos en fase II y fase III con Emblaveo (N = 305).

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla a continuación se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) y por categorías de frecuencia, que se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. La frecuencia de las reacciones adversas se presenta en función de la clasificación por órganos y sistemas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis vulvovaginal Infección vaginal	Sobreinfección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Trombocitosis Trombocitopenia	Elevación del recuento de eosinófilos Leucocitosis	Pancitopenia Neutropenia Prolongación del tiempo de protrombina Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada Positivo en la prueba de Coombs Positivo en la prueba directa de Coombs	

			Positivo en la prueba indirecta de Coombs	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción anafiláctica Hipersensibilidad al fármaco		
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Encefalopatía Cefalea Hipoestesia oral Disgeusia	Convulsiones Parestesia	
Trastornos oculares			Diplopía	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Acúfenos	
Trastornos cardiacos		Extrasístoles		
Trastornos vasculares		Hemorragia Hipotensión Rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo	Disnea Sibilancias Estornudos Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Hemorragia gastrointestinal Ulceración de la boca	Colitis pseudomembranosa Halitosis	
Trastornos hepatobiliares	Elevación de la aspartato aminotransferasa Elevación de la alanina aminotransferasa Elevación de las transaminasas	Elevación de la gamma glutamiltransferasa Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre	Hepatitis Ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Angioedema		

		Necrólisis epidérmica tóxica Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Púrpura Urticaria Petequias Prurito Hiperhidrosis		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia	
Trastornos renales y urinarios		Elevación de la creatinina en sangre		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Dolor mamario a la palpación	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis Tromboflebitis Extravasación en el lugar de perfusión Dolor en la zona de inyección Pirexia	Molestias torácicas Astenia	Malestar	

Síndrome de Kounis

Se ha notificado síndrome coronario agudo asociado a una reacción alérgica (síndrome de Kounis) con otros antibióticos betalactámicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede producir encefalopatía, confusión, epilepsia, deterioro de la conciencia y trastornos del movimiento especialmente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

En caso necesario, aztreonam y avibactam se pueden eliminar parcialmente mediante hemodiálisis.

Durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas se consigue eliminar un 38% de la dosis de aztreonam y un 55% de la dosis de avibactam.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, monobactámicos, código ATC: J01DF51.

Mecanismo de acción

Aztreonam inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante la unión a las proteínas de unión a penicilinas (PBPs, por sus siglas en inglés), lo que conduce a la lisis y muerte de la célula bacteriana. Aztreonam es generalmente estable a la hidrólisis por las enzimas de clase B (metalo-β-lactamasas).

Avibactam es un inhibidor de β-lactamasas no betalactámico que actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Avibactam inhibe las β-lactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas de clase D, incluyendo las β-lactamasas de amplio espectro (BLEEs), las carbapenemas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) y OXA-48, y las enzimas AmpC. Avibactam no inhibe las enzimas de clase B y no es capaz de inhibir muchas enzimas de clase D.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden afectar potencialmente a aztreonam/avibactam incluyen las enzimas β-lactamasas refractarias a la inhibición por avibactam y capaces de hidrolizar aztreonam, las PBPs mutadas o adquiridas, la disminución de la permeabilidad de la membrana externa a cualquiera de los dos componentes, y la expulsión activa de cualquiera de los dos componentes.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos

No se ha demostrado sinergia ni antagonismo en estudios de combinación de medicamentos *in vitro* con aztreonam/avibactam y amikacina, ciprofloxacino, colistina, daptomicina, gentamicina, levofloxacino, linezolid, metronidazol, tigeciclina, tobramicina y vancomicina.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los puntos de corte de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) para aztreonam/avibactam se pueden consultar en el siguiente sitio web (solo disponible en inglés):

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK-PD)

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de aztreonam frente a patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo con una concentración libre de fármaco por encima de la concentración mínima inhibitoria de aztreonam/avibactam en el intervalo de dosis (%fT >CMI de aztreonam/avibactam). Para avibactam, el índice PK-PD es el porcentaje de tiempo con una concentración libre de fármaco por encima de un umbral de concentración en el intervalo de dosis (%fT >C_T).

Actividad antibacteriana frente a patógenos específicos

Los estudios *in vitro* indican que los siguientes patógenos serían sensibles a aztreonam/avibactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

Microorganismos gram-negativos aerobios

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

Los estudios *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a aztreonam/avibactam :

- *Acinetobacter* spp.
- Microorganismos gram-positivos aerobios
- Microorganismos anaerobios

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Emblaveo en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gram-negativas aerobias en pacientes con opciones terapéuticas limitadas (para información sobre el uso en la población pediátrica, ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

La media geométrica (CV%) de la concentración plasmática máxima en estado estacionario de aztreonam y avibactam ($C_{máx,ee}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo en un intervalo de 24 horas (AUC_{24,ee}) en pacientes de fase III con función renal normal (N = 127) tras múltiples perfusiones de 3 horas de 1,5 g de aztreonam/0,5 g de avibactam administradas cada 6 horas fueron 54,2 mg/l (40,8) y 11,0 mg/l (44,9), respectivamente, y 833 mg*h/l (45,8) y 161 mg*h/l (47,5), respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de aztreonam y avibactam tras la administración combinada de dosis únicas y múltiples de aztreonam/avibactam fueron similares a los determinados cuando aztreonam o avibactam se administraron en monoterapia.

Distribución

La unión a proteínas humanas de avibactam y aztreonam es independiente de la concentración y baja, aproximadamente un 8% y un 38%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en estado estacionario de aztreonam y avibactam fueron comparables, alrededor de 20 l y 24 l respectivamente, en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas tras la administración de dosis múltiples de 1,5 g/0,5 g de aztreonam/avibactam cada 6 horas perfundidas durante 3 horas.

Aztreonam atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

La penetración de aztreonam en el líquido de revestimiento epitelial pulmonar (LRE) no se ha estudiado clínicamente; se ha comunicado una relación media entre la concentración en secreciones bronquiales y la concentración en suero del 21% al 60% en pacientes intubados entre 2 y 8 horas tras la administración de una dosis única intravenosa de aztreonam de 2 g.

Avibactam penetra en el LRE bronquial humano con concentraciones en torno al 30% de las del plasma, y un perfil de concentración-tiempo similar entre LRE y plasma. Avibactam penetra en el tejido subcutáneo en el lugar de las infecciones de piel, con concentraciones tisulares aproximadamente iguales a las concentraciones de fármaco libre en plasma.

La penetración de aztreonam en la barrera hematoencefálica intacta es limitada, lo que da lugar a niveles bajos de aztreonam en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en ausencia de inflamación; sin embargo, se aumenta la concentración en el LCR cuando las meninges están inflamadas.

Biotransformación

Aztreonam no se metaboliza ampliamente. El metabolito principal es farmacológicamente inactivo y se forma al abrirse el anillo betalactámico por hidrólisis. Los datos de recuperación indican que aproximadamente el 10% de la dosis se excreta en forma de este metabolito. No se detectó ningún metabolismo de avibactam en los preparados de hígado humano (microsomas y hepatocitos). El avibactam inalterado fue el principal componente relacionado con el fármaco presente en plasma humano y orina tras la administración de [¹⁴C]-avibactam.

Eliminación

Las semividas terminales ($t_{1/2}$) de aztreonam y avibactam son aproximadamente de 2 a 3 horas tras la administración intravenosa.

Aztreonam se excreta en la orina mediante secreción tubular activa y filtración glomerular. Aproximadamente del 75% al 80% de una dosis IV o IM se recuperó en orina. Los componentes de la radiactividad urinaria fueron aztreonam inalterado (aproximadamente el 65% se recuperó al cabo de 8 horas), el producto hidrolizado del anillo betalactámico de aztreonam inactivo (aproximadamente el 7%) y metabolitos desconocidos (aproximadamente el 3%). Aproximadamente el 12% de aztreonam se excreta en heces.

Avibactam se excreta inalterado en la orina con un aclaramiento renal de aproximadamente 158 ml/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de filtración glomerular. El porcentaje de fármaco inalterado excretado en la orina fue independiente de la dosis administrada y equivalía al 83,8% - 100% de la dosis de avibactam en estado estacionario. Menos del 0,25% de avibactam se excreta en heces.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de aztreonam y avibactam es aproximadamente lineal en el rango de dosis estudiado (entre 1500 mg y 2000 mg de aztreonam; entre 375 mg y 600 mg de avibactam). No se apreció acumulación de aztreonam o avibactam tras la administración de múltiples perfusiones IV de 1500 mg/500 mg de aztreonam/avibactam cada 6 horas durante un máximo de 11 días en adultos sanos con función renal normal.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

La eliminación de aztreonam y avibactam está disminuida en pacientes con insuficiencia renal. Los aumentos medios del AUC de avibactam son de 2,6 veces, 3,8 veces, 7 veces y 19,5 veces en las

personas con insuficiencia renal leve (definida como CrCl de 50 a 79 ml/min), moderada (definida como CrCl de 30 a 49 ml/min), grave (CrCl <30 ml/min, que no precisa diálisis) y en fase terminal, respectivamente, en comparación con las personas con una función renal normal (CrCl >80 ml/min). Se necesita el ajuste de dosis en pacientes con un CrCl estimada ≤50 ml/min, ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de avibactam en pacientes con algún grado de insuficiencia hepática. Dado que aztreonam y avibactam no parecen tener un metabolismo hepático significativo, no se prevé que el aclaramiento sistémico de cualquiera de los dos principios activos se vea alterado significativamente por la insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

La semivida de eliminación media de aztreonam y avibactam está aumentada, mientras que el aclaramiento plasmático se reduce en los pacientes de edad avanzada, lo que concuerda con una reducción del aclaramiento renal de aztreonam y avibactam relacionada con la edad.

Población pediátrica

No se ha evaluado la farmacocinética de aztreonam/avibactam en los pacientes pediátricos.

Sexo, raza y peso corporal

La farmacocinética de aztreonam/avibactam no se ve afectada significativamente por el sexo o la raza. En un análisis farmacocinético poblacional de aztreonam/avibactam , no se observaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones en pacientes adultos con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² en comparación con pacientes adultos con IMC < 30 kg/m².

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aztreonam

Los datos de los estudios preclínicos con aztreonam no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con aztreonam administrado por vía intravenosa.

Avibactam

Los datos de los estudios preclínicos con avibactam no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con avibactam.

Toxicidad de la combinación de aztreonam y avibactam

Un estudio toxicológico de combinación de 28 días en ratas indicó que avibactam no alteraba el perfil de seguridad de aztreonam cuando se administraban en combinación.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios en animales con aztreonam no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad, gestación, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

En conejas preñadas a las que se les administró avibactam a 300 y 1 000 mg/kg/día, se observó una disminución del peso fetal medio relacionada con la dosis y un retraso en la osificación, potencialmente relacionados con toxicidad materna. Los niveles de exposición plasmática materno y fetal de NOAEL (100 mg/kg/día) indican un margen de seguridad de moderado a bajo.

En ratas, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal o la fertilidad. Tras la administración de avibactam durante toda la gestación y la lactancia en las ratas, no se observaron

efectos sobre la supervivencia, el crecimiento o el desarrollo de las crías; sin embargo, se produjo un aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal y los uréteres en menos del 10% de las crías de rata con exposiciones maternas superiores o iguales a aproximadamente 2,8 veces las exposiciones terapéuticas en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Arginina.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Polvo seco

30 meses.

Tras la reconstitución

El vial reconstituido se debe utilizar en un plazo de 30 minutos para la preparación de la bolsa de perfusión o disolución madre que da la dosis adecuada de ATM-AVI para perfusión intravenosa.

Tras la dilución

Bolsas de perfusión

Si la solución intravenosa se prepara con una solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) o solución de Ringer lactato, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2 °C-8 °C, seguido de hasta 12 horas a una temperatura de hasta 30 °C.

Si la solución intravenosa se prepara con solución inyectable de glucosa (5%), se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2 °C-8 °C, seguido de hasta 6 horas por debajo de 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente, a menos que la reconstitución y dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la administración son responsabilidad del usuario y no deben superar los mencionados anteriormente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (tipo I) de 30 ml cerrado con un tapón de goma (clorobutilo) y sello de aluminio con cápsula de apertura fácil.

El medicamento se suministra en envases de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo se debe reconstituir con agua estéril para inyección y el concentrado resultante se debe diluir inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución transparente, de incolora a amarilla y sin partículas visibles.

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para la preparación y administración de la solución. Las dosis se deben preparar en una bolsa de perfusión del tamaño adecuado.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas antes de su administración.

Cada vial es para un solo uso.

El tiempo total entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder de 30 minutos.

Emblaveo (aztreonam/avibactam) es un producto combinado; cada vial contiene 1,5 g de aztreonam y 0,5 g de avibactam en una proporción fija de 3:1.

Instrucciones para la preparación de dosis para adultos en una BOLSA DE PERFUSIÓN:

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución de perfusión con una concentración final de 1,5-40 mg/ml de **aztreonam** y 0,50-13,3 mg/ml de **avibactam**. Todos los cálculos se deben completar antes de iniciar estos pasos.

1. Preparar la solución **reconstituida** (**131,2 mg/ml** de aztreonam y **43,7 mg/ml** de avibactam):
 - a) Insertar la aguja a través del cierre del vial e inyectar 10 ml de agua estéril para inyección.
 - b) Retirar la aguja y agitar suavemente el vial para obtener una solución transparente, de incolora a amarilla y sin partículas visibles.
2. Preparar la **solución final** para perfusión (la concentración final debe ser de **1,5-40 mg/ml** de aztreonam y **0,50-13,3 mg/ml** de avibactam):
Bolsa de perfusión: para dilución adicional, transferir un volumen adecuadamente calculado de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga cualquiera de los siguientes elementos: solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%), solución inyectable de glucosa (5%) o solución de Ringer lactato.

Consultar la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4. Preparación de dosis de Emblaveo para adultos en una BOLSA DE PERFUSIÓN

Dosis total (aztreonam/avibactam)	Volumen a retirar del (de los) vial(es) reconstituido(s)	Volumen final tras la dilución en bolsa de perfusión ^{a,b}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml a 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml a 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml a 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml a 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml a 250 ml
Todas las demás dosis	Volumen (ml) calculado en función de la dosis requerida: Dosis (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml de aztreonam O Dosis (mg avibactam) ÷ 43,7 mg/ml de avibactam	El volumen (ml) variará en función del tamaño de la bolsa de perfusión disponible y de la concentración final preferida (debe ser de 1,5 - 40 mg/ml de aztreonam y 0,50 - 13,3 mg/ml de avibactam)

- a Diluir hasta una concentración final de aztreonam de 1,5-40 mg/ml (concentración final de avibactam de 0,50-13,3 mg/ml) para una estabilidad en uso de hasta 24 horas entre 2 °C-8 °C, seguido de hasta 12 horas por debajo de 30 °C para las bolsas de perfusión que contengan solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) o solución de Ringer lactato.
- b Diluir hasta una concentración final de aztreonam de 1,5-40 mg/ml (concentración final de avibactam de 0,50-13,3 mg/ml) para una estabilidad de uso de hasta 24 horas entre 2 °C-8 °C, seguido de hasta 6 horas por debajo de 30 °C para las bolsas de perfusión que contengan solución inyectable de glucosa (5%).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1808/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 abril 2024.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Emblaveo 1,5 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión
aztreonam/avibactam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1,5 g de aztreonam y avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este producto contiene arginina y sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la reconstitución y dilución.
Vial de un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Consultar el plazo de validez del medicamento reconstituido y diluido en el prospecto

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1808/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Emblaveo 1,5 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión aztreonam/avibactam

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Emblaveo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Emblaveo
3. Cómo usar Emblaveo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Emblaveo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Emblaveo y para qué se utiliza

Qué es Emblaveo

Emblaveo es un antibiótico que contiene dos principios activos: aztreonam y avibactam.

- Aztreonam pertenece al grupo de antibióticos denominados “monobactámicos”. Puede matar ciertos tipos de bacterias (llamadas bacterias gram-negativas).
- Avibactam es un “inhibidor de la beta-lactamasa” que ayuda a aztreonam a eliminar algunas bacterias que no puede eliminar por sí solo.

Para qué se utiliza Emblaveo

Emblaveo se utiliza en adultos para tratar:

- infecciones abdominales complicadas (estómago e intestino) cuando la infección se ha diseminado por la cavidad abdominal (espacio dentro del abdomen).
- neumonía adquirida en el hospital (infección bacteriana de los pulmones que se adquiere en el hospital) incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica (neumonía que se desarrolla en pacientes conectados a un respirador).
- infecciones del tracto urinario complicadas (difíciles de tratar porque se han extendido a otras partes del cuerpo o el paciente tiene otras patologías), incluyendo pielonefritis (infección del riñón).
- infecciones causadas por bacterias gram-negativas que otros antibióticos no pueden eliminar.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Emblaveo

No deberían administrarle Emblaveo si:

- es alérgico a aztreonam o avibactam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave (inflamación de la cara, manos, pies, labios, lengua o garganta; o dificultad para tragar o respirar; o una reacción cutánea grave) a otros antibióticos pertenecientes a los grupos de las penicilinas, cefalosporinas o de los carbapenémicos.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Emblaveo si:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica (aunque solo sea una erupción cutánea) con otros antibióticos. Los signos de una reacción alérgica incluyen picor, erupción cutánea o dificultad para respirar.
- tiene problemas en los riñones o si está tomando medicamentos que afectan al funcionamiento del riñón, como otros antibióticos conocidos como aminoglucósidos (estreptomicina, neomicina, gentamicina). Si su función renal está deteriorada, su médico puede administrarle una dosis más baja de Emblaveo y hacerle análisis de sangre periódicos durante el tratamiento para controlar el funcionamiento de sus riñones. Además, puede tener un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios graves que afecten al sistema nervioso, como encefalopatía (un trastorno del cerebro que puede ser causado por enfermedades, lesiones, medicamentos o sustancias químicas) debido al aumento de los niveles sanguíneos de Emblaveo a menos que se reduzca la dosis. Los síntomas de la encefalopatía incluyen confusión, convulsiones y alteración de la función mental (ver sección 3: Si usa más Emblaveo del que debe).
- tiene algún problema en el hígado. Su médico puede querer hacerle análisis de sangre periódicos durante el tratamiento para valorar el funcionamiento de su hígado, ya que se han observado aumentos de las enzimas hepáticas durante el uso de Emblaveo.
- está tomando medicamentos conocidos como anticoagulantes (un medicamento que impide que la sangre se coagule). Emblaveo puede afectar a la coagulación de la sangre. Su médico controlará sus niveles en sangre para comprobar si es necesario cambiar su dosis de anticoagulante durante el tratamiento con Emblaveo.

Consulte a su médico si después de iniciar el tratamiento con Emblaveo experimenta:

- diarrea grave, prolongada o con sangre. Esto puede ser un signo de una inflamación del intestino grueso. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Emblaveo e iniciar un tratamiento específico para la diarrea (ver sección 4: Posibles reacciones adversas).
- otras infecciones. Existe una pequeña posibilidad de que contraiga una infección diferente causada por otra bacteria durante o después del tratamiento con Emblaveo.

Pruebas de laboratorio

Informe a su médico que está tomando Emblaveo si va a someterse a alguna prueba. Esto se debe a que puede obtener un resultado anómalo con una prueba llamada “test de Coombs” directo o indirecto. Esta prueba busca anticuerpos que luchan contra sus glóbulos rojos.

Niños y adolescentes

Emblaveo no se debe utilizar en pacientes pediátricos o adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que se desconoce si el medicamento es seguro en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Emblaveo

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico antes de utilizar Emblaveo si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Un medicamento para la gota conocido como probenecid.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento puede dañar al feto. Solo debe utilizarse durante el embarazo si el médico lo considera necesario y solo si el beneficio para la madre supera el riesgo para el niño.

Este medicamento puede pasar a la leche materna. Si está dando el pecho, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Conducción y uso de máquinas

Emblaveo puede producir efectos adversos como mareos, que pueden afectar a su capacidad para conducir y utilizar maquinaria. No conduzca ni use herramientas o máquinas si experimenta efectos adversos tales como mareos (ver sección 4: Posibles efectos adversos).

Emblaveo contiene sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 44,6 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 2,2% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Emblaveo

Un médico o enfermero le administrará Emblaveo.

Cuánto usar

Emblaveo se administra en forma de goteo directamente en una vena (“perfusión intravenosa”). La dosis habitual es un vial (que contiene 1,5 g de aztreonam y 0,5 g de avibactam) cada 6 horas. La primera dosis es mayor (2 g de aztreonam y 0,67 g de avibactam). La perfusión dura 3 horas. El tratamiento suele durar entre 5 y 14 días, dependiendo del tipo de infección que padezca y de su respuesta al tratamiento.

Personas con problemas de riñón

Si tiene problemas de riñón, su médico puede reducir la dosis y aumentar el intervalo de tiempo entre las dosis. Esto se debe a que Emblaveo es eliminado del organismo por los riñones. Si su función renal está deteriorada, sus niveles sanguíneos de Emblaveo pueden estar aumentados.

Si le administran más Emblaveo del que debería recibir.

Un médico o enfermero le administrará Emblaveo, por lo que es poco probable que reciba más dosis de la que debería de este medicamento. Sin embargo, si tiene efectos secundarios o cree que le han administrado demasiado Emblaveo, informe inmediatamente a su médico o enfermero. Debe informar a su médico si experimenta confusión, alteración de las funciones mentales, problemas de movimiento o convulsiones.

Si se omite una dosis de Emblaveo

Si cree que no le han administrado una dosis, informe inmediatamente a su médico o enfermero.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos graves

Contacte con su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, ya que puede necesitar atención médica urgente:

- Hinchazón de la cara, labios, ojos, lengua y/o garganta, urticaria y dificultad para tragar o respirar. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica o angioedema que puede ser potencialmente mortal.
- Diarrea grave, persistente o con sangre (que puede ir asociada a dolor de estómago o fiebre). Esto puede producirse durante o después del tratamiento con antibióticos y puede ser un signo de inflamación intestinal grave. Si esto ocurre, no tome medicamentos que detengan o ralenticen la defecación.

- Aparición repentina de una erupción cutánea grave o de ampollas o descamación de la piel, posiblemente acompañada de fiebre alta o dolor articular (pueden ser signos de afecciones médicas más graves como necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa o eritema multiforme).

Estos efectos adversos graves son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Disminución del recuento de glóbulos rojos, que se refleja en los análisis de sangre.
- Cambio en el recuento de ciertos tipos de células sanguíneas (denominadas “plaquetas”), que se observa en los análisis de sangre.
- Confusión.
- Mareo.
- Diarrea.
- Náuseas o vómitos.
- Dolor de estómago.
- Aumento de ciertas enzimas del hígado en los análisis de sangre.
- Erupción.
- Inflamación de una vena.
- Inflamación de una vena asociado con un coágulo sanguíneo.
- Dolor o hinchazón en el lugar de inyección.
- Fiebre.

Poco frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Aumento del recuento de algunos tipos de glóbulos blancos (denominados “eosinófilos” y “leucocitos”), que se refleja en los análisis de sangre.
- Dificultad para conciliar y mantener el sueño.
- Encefalopatía (enfermedad que afecta al cerebro y provoca alteraciones del estado mental y confusión).
- Dolor de cabeza.
- Disminución de la sensibilidad al tacto, al dolor y a la temperatura en la boca.
- Alteración del sentido del gusto.
- Latidos extra del corazón.
- Sangrado.
- Disminución de la tensión arterial.
- Enrojecimiento de la cara.
- Contracción excesiva de los músculos de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar.
- Sangrado de estómago.
- Llagas en la boca.
- Aumento de los niveles de algunas sustancias en la sangre (gamma-glutamiltransferasa, fosfatasa alcalina en sangre, creatinina).
- Picor.
- Manchas moradas como hematomas, pequeñas manchas rojas.
- Sudoración excesiva.
- Dolor torácico.
- Debilidad.

Raros: (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Infección por hongos en la vagina.
- Niveles bajos de células sanguíneas (pancitopenia).
- Disminución significativa del tipo de glóbulos blancos (llamados “neutrófilos”) que se utilizan para combatir las infecciones, que se observa en los análisis de sangre.

- Prolongación del tiempo que tarda un corte en dejar de sangrar.
- Moratones espontáneos.
- Resultado anómalo en una prueba llamada “test de Coombs” directo o indirecto. Esta prueba busca anticuerpos que luchan contra los glóbulos rojos.
- Convulsiones.
- Sensaciones tales como entumecimiento, hormigueo o cosquilleo.
- Visión doble.
- Sensación de que todo da vueltas.
- Pítido o zumbido en los oídos.
- Dificultad para respirar.
- Ruidos respiratorios adventicios (sibilancias).
- Estornudos.
- Nariz taponada (congestión nasal).
- Mal aliento.
- Inflamación del hígado.
- Coloración amarillenta de la piel y de los ojos.
- Dolor muscular.
- Sensibilidad mamaria.
- Sensación de malestar general.

Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Sobreinfección (una nueva infección que se produce después de haber recibido tratamiento para la infección actual).

Se ha observado **dolor torácico repentino**, que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave denominada síndrome de Kounis, que ha aparecido con otros medicamentos del mismo tipo. Si esto ocurre, hable con un médico o enfermero inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Emblaveo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Emblaveo

- Los principios activos son aztreonam y avibactam. Cada vial contiene 1,5 g de aztreonam y avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam (ver sección 2: Emblaveo contiene sodio).

- El otro componente es arginina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Emblaveo es un polvo para concentrado para solución para perfusión de color blanco a ligeramente amarillo acondicionado en un vial de vidrio con un tapón de goma y un sello de aluminio con cápsula de apertura fácil.

Está disponible en envases de 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Importante: Consultar la ficha técnica o el resumen de las características del producto antes de prescribirlo.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%), solución inyectable de glucosa (5%) o solución de Ringer lactato como se menciona a continuación.

El polvo se debe reconstituir con agua estéril para inyección y el concentrado resultante se debe diluir inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución transparente, de incolora a amarilla y sin partículas visibles.

Embraneo (aztreonam/avibactam) es un producto combinado; cada vial contiene 1,5 g de aztreonam y 0,5 g de avibactam en una proporción fija de 3:1.

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

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

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

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

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

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para la preparación y administración de la solución. Las dosis se deben preparar en una bolsa de perfusión del tamaño adecuado.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas antes de su administración.

Cada vial es para un solo uso.

El intervalo de tiempo total entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder de 30 minutos.

Instrucciones para la preparación de dosis para adultos en una BOLSA DE PERFUSIÓN:

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución de perfusión con una concentración final de 1,5-40 mg/ml de **aztreonam** y 0,50-13,3 mg/ml de **avibactam**. Todos los cálculos se deben completar antes de iniciar estos pasos.

1. Preparar la solución **reconstituida (131,2 mg/ml de aztreonam y 43,7 mg/ml de avibactam)**:
 - a) Insertar la aguja a través del cierre del vial e inyectar 10 ml de agua estéril para inyección.
 - b) Retirar la aguja y agitar suavemente el vial para obtener una solución transparente, de incolora a amarilla y sin partículas visibles.
2. Preparar la **solución final** para perfusión (la concentración final debe ser de **1,5-40 mg/ml de aztreonam y 0,50-13,3 mg/ml de avibactam**):
Bolsa de perfusión: para dilución adicional, transferir un volumen adecuadamente calculado de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga cualquiera de los siguientes elementos: solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%), solución inyectable de glucosa (5%) o solución de Ringer lactato.

Consultar la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1. Preparación de Emblaveo para dosis de adultos en una BOLSA DE PERFUSIÓN

Dosis total (aztreonam/avibactam)	Volumen a retirar del (de los) vial(es) reconstituido(s)	Volumen final tras la dilución en bolsa de perfusión ^{a,b}
2000 mg/667 mg	15,2 ml	50 ml a 250 ml
1500 mg/500 mg	11,4 ml	50 ml a 250 ml
1350 mg/450 mg	10,3 ml	50 ml a 250 ml
750 mg/250 mg	5,7 ml	50 ml a 250 ml
675 mg/225 mg	5,1 ml	50 ml a 250 ml
Todas las demás dosis	Volumen (ml) calculado en función de la dosis requerida: Dosis (mg aztreonam) ÷ 131,2 mg/ml de aztreonam o Dosis (mg avibactam) ÷ 43,7 mg/ml de avibactam	El volumen (ml) variará en función del tamaño de la bolsa de perfusión disponible y de la concentración final preferida (debe ser de 1,5 - 40 mg/ml de aztreonam y 0,50 - 13,3 mg/ml de avibactam)

- a Diluir hasta una concentración final de aztreonam de 1,5-40 mg/ml (concentración final de avibactam de 0,50-13,3 mg/ml) para una estabilidad en uso de hasta 24 horas entre 2 °C-8 °C, seguido de hasta 12 horas por debajo de 30 °C para las bolsas de perfusión que contengan solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) o solución de Ringer lactato.
- b Diluir hasta una concentración final de aztreonam de 1,5-40 mg/ml (concentración final de avibactam de 0,50-13,3 mg/ml) para una estabilidad de uso de hasta 24 horas entre 2 °C-8 °C, seguido de hasta 6 horas por debajo de 30 °C para las bolsas de perfusión que contengan solución inyectable de glucosa (5%).

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente, a menos que la reconstitución y dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones antes de la administración son responsabilidad del usuario y no deben superar los mencionados anteriormente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.