

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXBLIFER 2 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа цефепимов дихидрохлорид монохидрат (cefepime dihydrochloride monohydrate), еквивалентен на 2 g цефепим (cefepime), и 0,5 g енметазобактам (enmetazobactam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до жълтеникав прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

EXBLIFER е показан за лечение на следните инфекции при възрастни (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Усложнени инфекции на пикочните пътища (сUTI), включително пиелонефрит
- Вътреболнична пневмония (HAP), включително вентилатор-асоцирана пневмония (VAP)

Лечение на пациенти с бактериемия, която е възникнала във връзка със или се подозира, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

За усложнени инфекции на пикочните пътища (сUTI), включително пиелонефрит, препоръчителната доза за пациенти с нормална бъбречна функция е 2 g/0,5 g цефепим/енметазобактам на всеки 8 часа, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

При пациенти с повишен бъбречен клирънс (eGFR > 150 ml/min) се препоръчва удължаване на инфузията до 4 часа (вж. точка 5.2).

За вътреболнична пневмония (HAP), включително пневмония, вентилатор-асоцирана (VAP), препоръчителната доза за пациенти с нормална бъбречна функция е 2 g/0,5 g

цефепим/енметазобактам на всеки 8 часа, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 4 часа.

Обичайната продължителност на лечението е от 7 до 10 дни. Като цяло приложението не трябва да бъде по-малко от 7 дни и не по-дълго от 14 дни. При пациенти с бактериемия може да се наложи лечение до 14 дни.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст само въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, които имат абсолютна изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) под 60 ml/min (вж. точка 5.2). Препоръчителната доза при пациенти с различна степен на бъбречна функция е представена в Таблица 1.

Пациентите, получаващи продължителна бъбречнозаместителна терапия (CRRT), се нуждаят от по-висока доза, отколкото пациентите на хемодиализа. При пациенти, получаващи продължителна бъбречнозаместителна терапия, дозата трябва да се коригира, като се има предвид клирънсът на CRRT (CL<sub>CRRT</sub> в ml/min).

При пациенти с променяща се бъбречна функция серумните концентрации на креатинина и eGFR трябва да се проследяват поне веднъж дневно и дозата на EXBLIFEP да се коригира съответно.

При пациенти с вътреболнична пневмония (HAP), включително пневмония, вентилатор-асоциирана (VAP), времето за инфузия трябва да бъде 4 часа, независимо от статуса по отношение на бъбречното увреждане.

**Таблица 1: Препоръчителна доза EXBLIFEP при пациенти с бъбречно увреждане**

<b>Абсолютна eGFR (ml/min)</b>	<b>Препоръчителна схема на прилагане за EXBLIFEP (цефепим и енметазобактам)</b>	<b>Честота на приложение</b>
Леко понижена (60 - <90)	цефепим 2 g и енметазобактам 0,5 g	на всеки 8 часа
Умерено понижена (30 - <60)	цефепим 1 g и енметазобактам 0,25 g	на всеки 8 часа
Силно понижена (15 - <30)	цефепим 1 g и енметазобактам 0,25 g	на всеки 12 часа
Терминално бъбречно заболяване (<15)	цефепим 1 g и енметазобактам 0,25 g	на всеки 24 часа
Пациенти, нуждаещи се от хемодиализа	цефепим 1 g и енметазобактам 0,25 g натоварваща доза през първия ден от лечението и цефепим 0,5 g и енметазобактам 0,125 g след това (на всеки 24 часа, но след диализната сесия в дните на хемодиализа).	на всеки 24 часа
Пациенти, подложени на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD)	цефепим 2 g и енметазобактам 0,5 g	На всеки 48 часа

## *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

## Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

## Начин на приложение

EXBLIFER се прилага чрез интравенозна инфузия.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към цефалоспорини
- Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към всеки друг вид бета-лактами (напр. пеницилини, карбапенеми или монобактами).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за сериозни и понякога летални реакции на свръхчувствителност при цефепим и цефепим-енметазобактам (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към други бета-лактамни антибиотици също могат да бъдат свръхчувствителни към цефепим-енметазобактам. Преди започване на лечението трябва да се направи внимателно проучване дали пациентът е имал предишни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици (вж. точка 4.3).

Цефепим-енметазобактан трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма или алергична диатеза.

Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван по време на първото приложение. Ако възникне алергична реакция, лечението трябва да бъде преустановено незабавно и трябва да бъдат предприети подходящи спешни мерки.

### Бъбречно увреждане

Трябва да се направят корекции на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, които имат абсолютна eGFR под 60 ml/min (вж. точка 4.2).

При пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с цефепим/енметазобактам, при които дозата не е намалена, се съобщава за обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително обърканост, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, припадъци (включително неконвулсивен епилептичен статус) и/или бъбречна недостатъчност. В някои случаи се съобщава за невротоксичност при пациенти с бъбречно увреждане въпреки коригирането на дозата.

Бъбречната функция трябва да се следи внимателно, ако лекарствени продукти с нефротоксичен потенциал, като аминокликозиди и мощни диуретици, се прилагат едновременно с цефепим-енметазобактам.

#### Диария, свързана с *Clostridioides difficile* (CDAD)

Съобщава се за CDAD при цефепим-енметазобактам, като тежестта ѝ може да варира от лека диария до летален колит. CDAD трябва да се има предвид при пациенти, които имат диария по време на или след прилагането на цефепим-енметазобактам. Следва да се обмисли прекратяване на терапията с цефепим-енметазобактам и прилагането на поддържащи мерки, заедно с прилагането на специфично лечение за *C. difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

#### Нечувствителни микроорганизми

Употребата на цефепим-енметазобактам може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, което може да наложи прекъсване на лечението или предприемане на други подходящи мерки.

#### Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при избора на дозата и бъбречната функция трябва да се проследява.

#### Ограничения на клиничните данни

*Вътреболнична пневмония, включително пневмония, вентилатор-асоциирана*

Използването на цефепим-енметазобактам за лечение на пациенти с вътреболнична пневмония, включително пневмония, вентилатор-асоциирана, се основава на опита с цефепим като монотерапия, и на фармакокинетично-фармакодинамични анализи за цефепим-енметазобактам.

#### Ограничения на спектъра на антибактериална активност

Цефепим има слаба активност или липса на активност срещу повечето грам-положителни микроорганизми и анаероби (вж. точки 4.2 и 5.1). Трябва да се използват допълнителни антибактериални средства, когато е известно или се предполага, че тези патогени допринасят за инфекциозния процес.

Инхибиторният спектър на енметазобактам включва  $\beta$ -лактамази с разширен спектър от клас А (ESBL). Енметазобактам не инхибира надеждно карбапенемазата от клас А *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза (КРС) и не инхибира бета-лактамазите от клас В, клас С или клас D. Цефепим обикновено е устойчив на хидролиза от ензимите AmpC от клас С и OXA-48 от клас D (вж. точка 5.1).

#### Взаимодействие със серологични тестове

По време на лечението с цефепим-енметазобактам може да се развие положителен директен или индиректен тест на Coombs без данни за хемолиза, както се наблюдава при цефепим.

Цефалоспориновите антибиотици могат да доведат до фалшиво положителна реакция за глюкоза в урината при тестове за редуция на медта (разтвор на Benedict или Fehling или с таблетки Clinitest), но не и при ензимни тестове (глюкозооксидаза) за гликозурия. Поради това се препоръчва да се използват тестове за глюкоза, базирани на ензимни глюкозооксидазни реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействия с енметазобактам. Въз основа на проучвания *in vitro* обаче и като се имат предвид пътищата на елиминиране, потенциалът за фармакокинетично взаимодействие на енметазобактам е нисък.

Едновременното лечение с бактериостатични антибиотици може да повлияе на действието на бета-лактамните антибиотици. Цефалоспориновите антибиотици могат да засилят действието на кумариновите антикоагуланти, както се наблюдава при цефепим.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват данни от употребата на цефепим-енметазобактам при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при съответната клинична експозиция на енметазобактам, но не и признаци на тератогенност (вж. точка 5.3). Енметазобактам трябва да се използва по време на бременност само когато е категорично показан и само ако ползата за майката надвишава риска за детето.

##### Кърмене

Физикохимичните данни сочат екскреция на цефепим-енметазобактам в кърмата и е доказано, че цефепим-енметазобактам се екскретира в мляко при плъхове. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с цефепим-енметазобактам, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

##### Фертилитет

Ефектите на цефепим и енметазобактам върху фертилитета при хора не са проучвани. Не са наблюдавани нарушения на фертилитета при мъжки и женски плъхове, третирани с цефепим или енметазобактам (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

EXBLIFEP повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможни нежелани реакции като променено ниво на съзнанието, замаяност, обърканост или халюцинации могат да променят способността за шофиране и работа с машини (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, настъпили в проучването фаза 3, са повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (4,8%), повишена аспартат аминотрансфераза (AST) (3,5%), диария (2,9%) и флебит на мястото на инфузия (1,9%). Сериозна нежелана реакция колит, причинена от *Clostridioides difficile*, се наблюдава при 0,2% (1/516).

## Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщени при монотерапия с цефепим по време на клинични проучвания или постмаркетинговото наблюдение и/или идентифицирани по време на проучвания фаза 2 и/или фаза 3 с цефепим-енметазобактам.

Нежеланите реакции са класифицирани според системно-органен клас, честота, предпочитан термин, като се използва терминологията по MedDRA. Честотата е дефинирана като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2. Честота на нежеланите реакции по системно-органични класове**

Системно-органен клас	Честота	Предпочитан термин по MedDRA
<b>Инфекции и инфестации</b>	Нечести	Диария, свързана с <i>Clostridioides difficile</i> (CDAD), орална кандидоза <sup>a</sup> , вагинална инфекция
	Редки	Инфекция с <i>Candida</i> <sup>a</sup>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Много чести	Положителен тест на Coombs <sup>a</sup>
	Чести	Удължено протромбиново време <sup>a</sup> , удължено парциално тромбoplastиново време <sup>a</sup> , анемия <sup>a</sup> , еозинофилия <sup>a</sup>
	Нечести	Тромбоцитопения, левкопения <sup>a</sup> , неутропения <sup>a</sup>
	С неизвестна честота	Апластична анемия <sup>b</sup> , хемолитична анемия <sup>b</sup> , агранулоцитоза <sup>a</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	Редки	Анафилактична реакция <sup>a</sup> , ангиоедем <sup>a</sup> , алергичен дерматит
	С неизвестна честота	Анафилактичен шок <sup>a</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	С неизвестна честота	Фалшиво положителен резултат за глюкоза в урината <sup>a</sup>
<b>Психични нарушения</b>	С неизвестна честота	Състояние на обърканост <sup>a</sup> , халюцинации <sup>a</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност
	Редки	Конвулсии <sup>a</sup> , парестезия <sup>a</sup> , дисгеузия
	С неизвестна честота	Кома <sup>a</sup> , ступор <sup>a</sup> , енцефалопатия <sup>a</sup> , променено ниво на съзнанието <sup>a</sup> , миоклонус <sup>a</sup>
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Флебит на мястото на инфузия
	Редки	Вазодилатация <sup>a</sup>
	С неизвестна честота	Кръвоизлив <sup>b</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Редки	Диспнея <sup>a</sup>

Системо-органен клас	Честота	Предпочитан термин по MedDRA
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	Чести	Диария
	Нечести	Псевдомембранозен колит, колит, повръщане, гадене,
	Редки	Болка в корема, запек
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Чести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, Повишена алкална фосфатаза
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Обрив
	Нечести	Еритема, уртикария, пруритус
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза <sup>б</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>б</sup> , еритема мултиформе <sup>б</sup>
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Нечести	Повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта
	С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност <sup>а</sup> , токсична нефропатия <sup>б</sup>
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Редки	Вулвовагинален сърбеж
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Реакция на мястото на инфузия, болка на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране
	Нечести	Пирексия <sup>а</sup> , възпаление на мястото на инфузия
	Редки	Втрисане <sup>а</sup>
<i>Изследвания</i>	Чести	Повишена амилаза, повишена липаза, повишена лактат дехидрогеназа

<sup>а</sup>: Нежелани реакции, съобщавани само при монотерапия с цефепим.

<sup>б</sup>: Нежелани реакции, които по принцип се приемат като дължащи се на други съединения от класа (класови ефекти).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Симптомите на предозиране включват енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително обърканост, халюцинации, ступор и кома), миоклонус и гърчове (вж. точка 4.8).



## Лечение

Случайно предозирание е настъпило при прилагане на високи дози на пациенти с увредена бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

В случай на тежко предозирание, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, хемодиализата ще помогне за отстраняването на цефепим и енметазобактам от организма; перитонеалната диализа е безполезна (вж. точка 5.2).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, други бета-лактамни антибиотици, четвърто поколение цефалоспорици. АТС код: J01DE51

#### Механизъм на действие

Цефепим проявява бактерицидна активност чрез инхибиране на синтеза на пептидогликанова клетъчна стена в резултат на свързване със и инхибиране на пеницилин-свързващите протеини (РВР). Цефепим обикновено е устойчив на хидролиза от ензимите AmpC от клас С и OXA-48 от клас D.

Енметазобактам е бета-лактамазен инхибитор, сулфон на пеницилановата киселина, структурно сходен с пеницилина. Енметазобактам се свързва с  $\beta$ -лактамазите и предотвратява хидролизата на цефепим. Активен е срещу ESBL от клас А. Енметазобактам не инхибира надеждно КРС карбапенемазата от клас А и не инхибира бета-лактамазите от клас В, клас С или клас D.

#### Резистентност

Механизмите на бактериална резистентност, които потенциално биха могли да повлияят на цефепим-енметазобактам, включват мутантни или придобити РВР, намалена пропускливост на външната мембрана по отношение на всяко от двете съединения, активен ефлукс на всяко от двете съединения и  $\beta$ -лактамазни ензими, рефрактерни на инхибиране от енметазобактам и способни да хидролизират цефепим.

#### Антибактериална активност в комбинация с други средства

Не е доказан антагонизъм при *in vitro* проучвания на комбинации от лекарствени продукти, съдържащи цефепим-енметазобактам и азитромицин, ацтреонам, клиндамицин, даптомицин, доксициклин, гентамицин левофлоксацин, линезолид, метронидазол, триметоприм-сулфаметоксазол или ванкомицин.

#### Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за МІС (минимална инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за цефепим-енметазобактам и са изброени тук:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

## Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Доказано е, че антимикробната активност на цефепим най-добре корелира с процента от времето в интервала на прилагане, когато концентрацията на несвързаното активно вещество е над MIC на цефепим-енметазобактам (% fT >MIC). За енметазобактам фармакокинетичният/фармакодинамичният индекс (PK-PD) е процентът от времето в интервала на прилагане, когато концентрацията на несвързаното активно вещество е над праговата концентрация (% fT >C<sub>T</sub>).

## Клинична ефикасност срещу конкретни патогени

Ефикасността е доказана в клинични проучвания срещу патогените, изброени под всяко показание, които са чувствителни към цефепим-енметазобактам *in vitro*.

### *Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит*

Грам-отрицателни микроорганизми:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*

Не е установена клинична ефикасност срещу следните патогени, които са от значение за одобрените показания, въпреки че *in vitro* проучвания предполагат, че те биха били чувствителни към цефепим и цефепим-енметазобактам при липса на придобити механизми на резистентност:

Грам-отрицателни микроорганизми:

- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Serratia marcescens*
- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter cloacae*

Грам-положителни микроорганизми:

- *Staphylococcus aureus* (само чувствителен към метицилин)

*In vitro* данните показват, че следните видове не са чувствителни към цефепим-енметазобактам:

- *Enterococcus spp.*

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с EXBLIFER в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на инфекции, причинени от грам-отрицателни организми (за целевите показания „Лечение на усложнени инфекции на пикочните пътища (сUTI), включително остър пиелонефрит“, „Лечение на вътреболнична пневмония (HAP), включително пневмония, вентилатор-асоциирана (VAR)“ и „Лечение на пациенти с бактериемия, която е възникнала във връзка със или се подозира, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции“) (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След интравенозно (i.v.) приложение на 2 g цефепим и 0,5 g енметазобактам в продължение на 2 часа при пациенти със сUTI q8h, пиковите плазмени концентрации ( $C_{max}$ ), оценени в Ден 1 и Ден 7, са 87 – 100 mcg/ml и 17 – 20 mcg/ml съответно за цефепим и енметазобактам.

Няма значима разлика в  $C_{max}$  и AUC между здрави доброволци и пациенти със сUTI при популационния фармакокинетичен анализ.

### Разпределение

Цефепим и енметазобактам се разпределят добре в телесните течности и тъкани, включително в бронхиалната лигавица. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ общият обем на разпределение е 16,9 l за цефепим и 20,6 l за енметазобактам.

Свързването на цефепим със серумните протеини е приблизително 20% и е независимо от концентрацията му в серума. Свързването на енметазобактам със серумните протеини е пренебрежимо.

Проучване на бронхиален лаваж (ELF) при здрави доброволци показва, че цефепим и енметазобактам имат сходно проникване в белите дробове, съответно до 73% и 62% 8 часа след началото на инфузията, като коефициентът на биоразпределение fAUC (ELF/плазма) за целия 8-часов интервал на прилагане е 47% за цефепим и 46% за енметазобактам.

### Биотрансформация

Цефепим се метаболизира в малка степен. Основният метаболит е N-метилпиролидин (NMP), който представлява приблизително 7% от приложената доза.

Енметазобактам претърпява минимален чернодробен метаболизъм.

### Елиминиране

Както цефепим, така и енметазобактам се екскретират предимно чрез бъбреците като непроменено вещество.

Средният елиминационен полуживот на цефепим 2 g и енметазобактам 500 mg, приложени в комбинация при пациенти със сUTI, е съответно 2,7 часа и 2,6 часа.

Отделеният в урината непроменен цефепим представлява приблизително 85% от приложената доза.

При енметазобактам приблизително 90% от дозата се екскретира непроменена в урината за 24-часов период от време. Средният бъбречен клирънс на енметазобактам е 5,4 l/h, а средният общ клирънс е 8,1 l/h.

Не се наблюдава кумулиране на цефепим или енметазобактам след многократни интравенозни инфузии, прилагани на всеки 8 часа в продължение на 7 дни при лица с нормална бъбречна функция.

### Линейност/нелинейност

Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на цефепим и енметазобактам се увеличават пропорционално на дозата в целия изследван дозов диапазон (1 грам до 2 грама за цефепим и 0,6 грама до 4 грама за енметазобактам), когато се прилага като еднократна интравенозна инфузия.

## Специални популации

### *Старческа възраст*

Фармакокинетиката на цефепим е изследвана при мъже и жени в старческа възраст (на 65 и повече години). Безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст са сравними с тези при възрастни, докато елиминационният полуживот е малко по-дълъг, а бъбречният клирънс е по-нисък при пациенти в старческа възраст. Необходима е корекция на дозата при пациенти в старческа възраст с намалена бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Популационният фармакокинетичен анализ на енметазобактам не показва клинично значима промяна във фармакокинетичните параметри при пациенти в старческа възраст.

### *Бъбречно увреждане*

За цефепим, без коригиране на дозата,  $AUC_{0inf}$  е приблизително 1,9 пъти, 3 пъти и 5 пъти по-висока съответно за лица с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с лица с нормална бъбречна функция и 12 пъти по-висока за лица с ESRD, които са преминали диализа преди приложението на цефепим-енметазобактам, в сравнение с лица с нормална бъбречна функция.

За енметазобактам, без коригиране на дозата,  $AUC_{0inf}$  е приблизително 1,8 пъти, 3 пъти и 5 пъти по-висока съответно за лица с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с лица с нормална бъбречна функция и 11 пъти по-висока за лица с ESRD, които са преминали диализа преди приложението на цефепим-енметазобактам, в сравнение с лица с нормална бъбречна функция.

За да се поддържа системна експозиция, сходна с тази при хора с нормална бъбречна функция, е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Средният елиминационен полуживот при доброволци на хемодиализа ( $n=6$ ) след приложение е 23,8 часа и 16,5 часа съответно за цефепим и енметазобактам. При хемодиализа дозата трябва да се приложи веднага след завършване на диализата (вж. точка 4.2). Хемодиализата повишава системния клирънс при пациенти с ESRD, когато диализата е извършена след приложението (клирънс 2,1 l/h и 3,0 l/h съответно за цефепим и енметазобактам) в сравнение със стойностите, когато диализата е извършена преди приложението (клирънс на цефепим и енметазобактам съответно 0,7 l/h и 0,8 l/h).

Полуживотът на цефепим е 19 часа при продължителна амбулаторна перитонеална диализа.

### *Повишен бъбречен клирънс*

Симулации, използващи популационния фармакокинетичен модел, показват, че пациентите със креатининов клирънс над горната граница на нормата ( $> 150$  ml/min) имат 28% намаление на системната експозиция в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (80 - 150 ml/min). В тази популация, въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични съображения, се препоръчва удължаване на продължителността на инфузията до 4 часа, за да се поддържа подходяща системна експозиция (вж. точка 4.2).

### *Чернодробно увреждане*

При прилагане на единична доза от 1 g кинетиката на цефепим е непроменена при пациенти с чернодробно увреждане.

Енметазобактам претърпява минимален чернодробен метаболизъм и има нисък потенциал за промяна на фармакокинетиката при наличие на чернодробно увреждане. Следователно не е необходимо коригиране на дозата.

## *Педиатрични пациенти*

Фармакокинетиката на цефепим-енметазобактам все още не е оценена при пациенти от раждането до 18-годишна възраст.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Цефепим

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност или генотоксичност. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал.

#### Енметазобактам

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност или генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с енметазобактам.

#### *Обща токсичност*

След 28-дневно интравенозно приложение само на енметазобактам веднъж дневно са наблюдавани зависими от дозата чернодробни находки, изразяващи се в хепатоцелуларно кумулиране на гликоген, придружено от увеличаване на теглото на черния дроб при плъхове и от дегенерация/некроза на единични клетки и повишени нива на холестерола и чернодробните ензими при кучета.

Ефектите върху черния дроб, предизвикани от енметазобактам, не се променят и не се засилват, когато се прилага заедно с цефепим. След до 4 седмици (при плъхове) и 13 седмици (при кучета) веднъж дневно интравенозно приложение на енметазобактам и цефепим са наблюдавани съответни неблагоприятни чернодробни ефекти (поне частично обратими) при 250/500 mg/kg/ден при плъхове ( $AUC_{0-24}$  195  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) и при 200/400 mg/kg/ден при кучета ( $AUC_{0-24}$  639  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Тези дози водят до граница на експозиция 0,86 пъти по-висока при плъхове и 2,8 пъти по-висока при кучета в сравнение с експозицията при максималната препоръчителна доза при хора ( $AUC_{0-24}$  226  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). При NOAEL 125/250 mg/kg/ден при плъхове и 50/100 mg/kg/ден при кучета границата на експозиция е съответно 0,57 пъти и 0,71 пъти по-висока спрямо максималната препоръчителна доза при хора.

#### *Репродуктивна токсичност*

При проучване за репродуктивна токсичност на енметазобактам при плъхове и зайци е регистрирана забавена скелетна осификация (локализирана в черепа) както при плъхове, така и при зайци. При зайци са регистрирани повишена постимплантационна загуба, по-ниско средно фетално тегло и скелетни промени (гръдна кост със срастване на сегментите). Тези ефекти са наблюдавани заедно с токсичност за майката и при клинично значими дози. Така NOAEL за плъхове е 250 mg/kg/ден, а за зайци - 50 mg/kg/ден, с граница на експозиция съответно 1,14 пъти и 1,10 пъти по-висока спрямо максималната препоръчителна доза за хора.

При пери-постнатално проучване при плъхове, при поколение F1 са наблюдавани по-ниско тегло на малките, леко забавяне в развитието преди отбиване и намалена двигателна активност при няколко мъжки по време на фазата на съзряване. Не са наблюдавани аномалии при малките, умъртвени в Ден 4 *post partum*, с изключение на лезии на задните крайници (въртене на лапата и/или подута лапа), които са регистрирани при 2 малки от различни котила в поколение F2 при 500 mg/kg/ден. NOAEL за поколение F1 е 125 mg/kg/ден, а за токсичност при

майката и за развитието на F2 - 250 mg/kg/ден, с граница на експозиция съответно 0,68 пъти и 1,14 пъти по-висока спрямо максималната препоръчителна доза за хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-аргинин

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Съществува физикохимична несъвместимост със следните антибиотици: метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицинов сулфат и нетилмицинов сулфат. Ако е показано съпътстващо лечение, тези средства трябва да се прилагат отделно.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

#### След реконституиране

Реконституираният флакон трябва да се разрези незабавно.

#### След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 6 часа при 2 °C до 8 °C, последвано от 2 часа при 25 °C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон 20 ml (прозрачно стъкло тип I) със запушалка (бромобутилова гума) и отчупваща се обкатка.

Опаковка от 10 флакона.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Този лекарствен продукт е за интравенозна инфузия и всеки флакон е само за еднократна употреба.

При приготвянето на инфузионния разтвор трябва да се спазва асептична техника.

### Приготвяне на дозите

Цефепим-енметазобактам е съвместим с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, глюкоза 5% инжекционен разтвор и комбинация от глюкоза инжекционен разтвор и натриев хлорид инжекционен разтвор (съдържащ 2,5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид).

EXBLIFEP се доставя като сух прах в еднодозов флакон, който трябва да бъде реконституиран и допълнително разреден преди интравенозна инфузия, както е посочено по-долу.

За да пригответе необходимата доза за интравенозна инфузия, реконституирайте флакона, както е определено в **Таблица 3** по-долу:

1. Изтеглете 10 ml от инфузионен сак 250 ml (съвместим инжекционен разтвор) и реконституирайте флакона с цефепим-енметазобактам.
2. Смесете внимателно, за да се разтвори. Реконституираният разтвор на цефепим-енметазобактам ще има приблизителна концентрация на цефепим 0,20 g/ml и приблизителна концентрация на енметазобактам 0,05 g/ml. Окончателният обем е приблизително 10 ml.

**ВНИМАНИЕ! РЕКОНСТИТУИРАНИЯТ РАЗТВОР НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА ДИРЕКТНО ИНЖЕКТИРАНЕ.**

Реконституираният разтвор трябва да се разрежда допълнително, **незабавно**, в инфузионен сак 250 ml (съвместим инжекционен разтвор) преди интравенозната инфузия. За да разредите реконституирания разтвор, изтеглете цялото или част от реконституираното съдържание на флакона и го добавете обратно в инфузионния сак съгласно **Таблица 3** по-долу.

3. Интравенозната инфузия на разредения разтвор трябва да приключи в рамките на 8 часа, ако се съхранява в хладилник (т.е. при 2°C до 8°C; като е бил охладен за по-малко от 6 часа, преди да бъде оставен да достигне стайна температура и след това да се приложи при стайна температура за период от 2 или 4 часа).

**Таблица 3: Приготвяне на дози цефепим-енметазобактам**

Доза цефепим/енметазобактам	Брой флакони за реконсти- туирани	Обем за изтегляне от всеки реконституиран флакон за по- нататъшно разреждане	Краен обем на инфузионния сак
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Цялото съдържание (приблизително 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (изхвърлете неизползваната част)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (изхвърлете неизползваната част)	242,5 ml

Преди употреба огледайте флакона. Той трябва да се използва само ако разтворът не съдържа частици. Използвайте само бистри разтвори.

Подобно на други цефалоспорици, разтворите на цефепим-енметазобактам могат да придобият жълт до кехлибарен цвят в зависимост от условията на съхранение. Това обаче не оказва отрицателно влияние върху ефекта на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1794/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Infosaúde - Instituto De Formação E Inovação Em Saúde S.A.  
Rua Das Ferrarias Del Rei,  
n°6 - Urbanização da Fábrica da Pólvora,  
Barcarena,  
2730-269,  
Португалия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXBLIFER 2 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор  
цефепим/енметазобактам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа цефепимов дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 2 g цефепим, и 0,5 g енметазобактам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-аргинин

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

10 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

Само за еднократна употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1794/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXBLIFER 2 g/0,5 g прах за концентрат  
цефепим/енметазобактам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа цефепимов дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 2 g цефепим и 0,5 g енметазобактам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-аргинин

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

Само за еднократна употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Advanz Pharma Limited  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1794/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### EXBLIFER 2 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор

цефепим/енметазобактам (cefepime/enmetazobactam)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EXBLIFER и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен EXBLIFER
3. Как се използва EXBLIFER
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява EXBLIFER
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява EXBLIFER и за какво се използва

EXBLIFER е антибиотик. Той съдържа две активни вещества:

- цефепим, който принадлежи към група антибиотици, наречени четвърто поколение цефалоспорици, и може да убива определени бактерии;
- енметазобактам, който блокира действието на ензими, наречени бета-лактамази. Тези ензими правят бактериите резистентни към цефепим, като разграждат антибиотика, преди той да започне да действа. Като блокира действието на бета-лактамазите, енметазобактам прави цефепим по-ефективен при убиване на бактериите.

EXBLIFER се използва при възрастни за лечение на:

- усложнени (тежки) инфекции на пикочните пътища (пикочен мехур и бъбреци)
- някои видове пневмония (инфекция на белите дробове), които се появяват по време на болничен престой

EXBLIFER се използва и за лечение на бактериемия (наличие на бактерии в кръвта), дължаща се или вероятно дължаща се на някоя от инфекциите, изброени по-горе.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен EXBLIFER

##### Не използвайте EXBLIFER

- ако сте алергични към цефепим, енметазобактам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към цефалоспорици, които са антибиотици, използвани за овладяване на широк спектър от инфекции.

- ако сте имали тежка алергична реакция (напр. силно белене на кожата; подуване на лицето, ръцете, краката, устните, езика или гърлото; или затруднено преглъщане или дишане) към така наречените бета-лактамни антибиотици (антибиотици като пеницилини, карбапенеми или монобактами).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, **преди** да използвате EXBLIFER, ако:

- сте алергични към цефалоспорици, пеницилини или други антибиотици (вижте „Не използвайте EXBLIFER“)
- имате или сте имали астма или лесно получавате алергични реакции. Вашият лекар ще провери за евентуални признаци на алергия при първото приложение на това лекарство (вижте точка 4).
- имате бъбречни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на това лекарство.
- имате насрочени предстоящи изследвания на кръв или урина. Това лекарство може да промени резултатите от някои изследвания (вижте точка 4).

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, **докато** използвате EXBLIFER, ако:

- развиете тежка и продължителна диария по време на или веднага след лечението. Това може да е признак на възпаление на дебелото черво и изисква спешна медицинска намеса.
- подозирате, че сте развили нова инфекция по време на продължителна употреба на EXBLIFER. Това може да бъде причинено от микроорганизми, които са нечувствителни към цефепим, и може да наложи прекъсване на лечението с EXBLIFER.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не трябва да се прилага на деца под 18-годишна възраст, тъй като няма достатъчно информация за употребата му в тази възрастова група.

### **Други лекарства и EXBLIFER**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате следните лекарства:

- други антибиотици, по-специално аминогликозиди (като гентамицин) или „отводняващи таблетки“ (диуретици като фуросемид). Ако използвате тези лекарства, бъбречната Ви функция трябва да се проследява.
- лекарства, които се използват за предотвратяване на съсирването на кръвта (кумаринови антикоагуланти като варфарин). Ефектът им може да бъде по-силен, когато приемате EXBLIFER.
- определени видове антибиотици (бактериостатични антибиотици). Те могат да повлияят на действието на EXBLIFER.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Вашият лекар ще Ви посъветва дали трябва да приемате EXBLIFER по време на бременност.

EXBLIFER може да премине в кърмата. Ако кърмите, Вашият лекар ще Ви посъветва дали трябва да спрете кърменето или да се въздържате от лечение с EXBLIFER, като вземе предвид ползата от кърменето за Вашето дете и ползата от терапията за Вас.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да причини замаяване, което може да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, докато престанете да се чувствате замаяни.

### 3. Как да използвате EXBLIFER

Вашият лекар или друг медицински специалист ще Ви приложи това лекарство под формата на инфузия (капково вливане) във вена (директно в кръвта). В зависимост от вида на инфекцията, която имате, и бъбречната Ви функция, инфузията ще Ви бъде приложена в продължение на два или четири часа.

Препоръчителната доза е един флакон (2 g цефепим и 0,5 g енметазобактам) на всеки 8 часа.

Лечението обикновено продължава между 7 и 14 дни в зависимост от тежестта и мястото на инфекцията и от това как организмът Ви реагира на лечението.

Ако имате бъбречни проблеми, може да се наложи Вашият лекар да намали дозата или да промени честотата на прилагане на EXBLIFER (вижте точка 2: Предупреждения и предпазни мерки).

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза EXBLIFER**

Тъй като този продукт се прилага от лекар или друг медицински специалист, малко вероятно е да Ви бъде приложена твърде голяма доза EXBLIFER. Въпреки това незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви притеснения.

#### **Ако сте пропуснали да използвате EXBLIFER**

Ако мислите, че не Ви е приложена доза EXBLIFER, незабавно уведомете Вашия лекар или друг медицински специалист.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Информирайте Вашия лекар веднага, ако получите някоя от следните нежелани реакции, тъй като може да се наложи спешно медицинско лечение:**

**Редки:** може да засегнат до 1 на 1 000 души

- анафилактична (алергична) реакция и ангиоедем. Това може да е животозастрашаващо. Признаците и симптомите могат да бъдат внезапно подуване на устните, лицето, гърлото или езика, тежък обрив и проблеми с преглъщането или дишането.

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Изключително интензивни и сериозни кожни реакции. Нежеланата реакция на кожата може да се прояви като обрив със или без мехури. Може да се появят дразнене на кожата, рани или подуване в устата, гърлото, очите, носа и около гениталиите, както и висока температура и грипоподобни симптоми. Кожните обриви могат да прераснат в сериозни, широко разпространени кожни увреждания (белене на епидермиса и повърхностните лигавици) с животозастрашаващи последици.

#### **Други нежелани реакции**

Други нежелани реакции, които могат да се появят след лечение с EXBLIFER, включват изброените по-долу:

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

Нежелана реакция, наблюдавана при кръвни изследвания:

- положителен резултат от тест на Coombs (кръвен тест за антитела, които атакуват червените кръвни клетки на организма).

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- флебит на мястото на инфузия (възпаление на мястото на инфузия, причиняващо болка, подуване и зачервяване по протежение на вена)
- реакция, болка и възпаление на мястото на инфузията
- диария
- кожен обрив
- главоболие

Нежелани реакции, наблюдавани при кръвни изследвания:

- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- повишени нива на билирубин (вещество, произвеждано от черния дроб) в кръвта
- повишени нива на амилаза (ензим, който помага на организма да усвоява въглехидратите) в кръвта
- повишени нива на липаза (ензим, който помага на организма да усвоява мазнините) в кръвта
- повишени нива на лактат дехидрогеназа (маркер, показващ увреждане на клетките и тъканите в организма) в кръвта
- промени в броя на белите кръвни клетки (еозинофилия)
- ниски нива на червените кръвни клетки (анемия)
- забавено съсирване на кръвта (удължено време на съсирване на кръвта)

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- диария, свързана с *Clostridioides difficile*, болезнена, тежка диария, причинена от бактерия, наречена *Clostridioides difficile*
- гъбична инфекция в устата
- вагинална инфекция
- възпаление на дебелото черво, което причинява диария, обикновено с кръв и слуз
- замаяност, гадене, повръщане
- зачервяване на кожата, копривна треска, сърбеж
- повишена температура
- възпаление на мястото на инфузия

Нежелани реакции, наблюдавани при кръвни изследвания:

- намален брой на определени кръвни клетки (левкопения, неутропения, тромбоцитопения)
- повишени нива на урея и креатинин (показатели за намалена бъбречна функция) в кръвта

**Редки:** може да засегнат до 1 на 1 000 души

- задух
- болка в корема, запек
- гъбична инфекция
- конвулсии (припадъци)
- нарушение на вкуса
- усещане за боцкане или изтръпване на кожата, иглички.
- сърбеж във и около вагиналната област
- алергичен дерматит
- втрисане
- разширяване на кръвоносните съдове в тялото

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- кома
- понижено ниво на съзнанието
- енцефалопатия (мозъчно нарушение, причинено от вредно вещество или инфекция)

- променено ниво на съзнанието
- мускулни спазми
- обърканост, халюцинации
- фалшиво положителни резултати от тестове за глюкоза в урината
- бъбречни проблеми (недостатъчност или други структурни промени или нарушена функция)
- кръвене
- еритема мултиформе (кожен обрив, при който може да се образуват мехури и изглежда като малки мишени (централно тъмно петно, заобиколено от по-бледа област, с тъмен пръстен около ръба).

Нежелани реакции, наблюдавани при кръвни изследвания:

- много нисък брой гранулоцити, вид бели кръвни клетки (*агранулоцитоза*)
- твърде бързо разрушаване на червените кръвни клетки (*хемолитична анемия*)
- нисък брой на червените кръвни клетки поради неспособност на костния мозък да произвежда достатъчно нови клетки (*апластична анемия*)

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате EXBLIFER

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони: Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне и разреждане: Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C) за не повече от 6 часа преди употреба.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага след разтваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа EXBLIFER

- Активни вещества: цефепим и енметазобактам.
- Всеки флакон съдържа цефепимов дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 2 g цефепим, и 0,5 g енметазобактам.
- Други съставки: L-аргинин.

### Как изглежда EXBLIFER и какво съдържа опаковката

EXBLIFEP е бял до жълтеникав прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат), който се доставя в стъклен флакон 20 ml със запушалка от бромобутилова гума и отчупваща се обкатка.

Опаковка от 10 флакона.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
Ирландия  
+44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

#### **Производител**

Infosaúde - Instituto De Formação E Inovação Em Saúde S.A.  
Rua Das Ferrarias Del Rei,  
nº6 - Urbanização da Fábrica da Pólvora,  
Barcarena,  
2730-269,  
Португалия

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

#### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

#### **Приготвяне на разтвора**

Този лекарствен продукт е предназначен за интравенозна инфузия и всеки флакон е само за еднократна употреба.

При приготвянето на инфузионния разтвор трябва да се спазва асептична техника.

#### **Приготвяне на дозите**

Цефепим-енметазобактам е съвместим с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, глюкоза 5% инжекционен разтвор и комбинация от глюкоза инжекционен разтвор и натриев хлорид инжекционен разтвор (съдържащ 2,5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид).

EXBLIFEP се доставя като сух прах в едnodозов флакон, който трябва да бъде реконституиран и допълнително разреден преди интравенозна инфузия, както е посочено по-долу.

За да пригответе необходимата доза за интравенозна инфузия, реконституирайте флакона, както е определено в **Таблица 1** по-долу:

1. Изтеглете 10 ml от инфузионен сак 250 ml (съвместим инжекционен разтвор) и реконституирайте флакона с цефепим-енметазобактам.

2. Миксирайте внимателно, за да се разтвори. Реконституираният разтвор на цефепим-енметазобактам ще има приблизителна концентрация на цефепим от 0,20 g/ml и приблизителна концентрация на енметазобактам 0,05 g/ml. Окончателният обем е приблизително 10 ml.

**ВНИМАНИЕ! РЕКОНСТИТУИРАНИЯТ РАЗТВОР НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА ДИРЕКТНО ИНЖЕКТИРАНЕ.**

Реконституираният разтвор трябва да се разрежда допълнително, **незабавно**, в инфузионен сак 250 ml (съвместим инжекционен разтвор) преди интравенозната инфузия. За да разредите реконституирания разтвор, изтеглете цялото или част от реконституираното съдържание на флакона и го добавете обратно в инфузионния сак съгласно **Таблица 1** по-долу.

3. Интравенозната инфузия на разредения разтвор трябва да приключи в рамките на 8 часа, ако се съхранява в хладилник (т.е. при 2°C до 8°C; като е бил охладен за по-малко от 6 часа, преди да бъде оставен да достигне стайна температура и след това да се приложи при стайна температура за период от 2 или 4 часа).

**Таблица 1: Приготвяне на дози цефепим-енметазобактам**

Доза цефепим/енметазобактам	Брой флакони за реконсти- туирани	Обем за изтегляне от всеки реконституиран флакон за по- нататъшно разреждане	Краен обем на инфузионния сак
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Цялото съдържание (приблизително 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (изхвърлете неизползваната част)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (изхвърлете неизползваната част)	242,5 ml

Преди употреба огледайте флакона. Той трябва да се използва само ако разтворът не съдържа частици. Използвайте само бистри разтвори.

Подобно на други цефалоспоринови, разтворите на цефепим-енметазобактам могат да придобият жълт до кехлибарен цвят в зависимост от условията на съхранение. Това обаче не оказва отрицателно влияние върху ефекта на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.