

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g cefepimu ve formě monohydrátu cefepim-dihydrochloridu a 0,5 g enmetazobaktamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

EXBLIFEP je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované infekce močových cest (cUTI), včetně pyelonefritidy
- nozokomiální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP)

Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytla v souvislosti s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření, že s ní souvisí.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se vhodného používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

U komplikovaných infekcí močových cest (cUTI), včetně pyelonefritidy, je doporučená dávka pro pacienty s normální funkcí ledvin 2 g/0,5 g cefepimu/enmetazobaktamu každých 8 hodin podávaná intravenózní infuzí po dobu 2 hodin.

U pacientů se zvýšenou renální clearance (eGFR > 150 ml/min) se doporučuje prodloužení infuze na 4 hodiny (viz bod 5.2).

U nozokomiální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP), je doporučená dávka pro pacienty s normální funkcí ledvin 2 g/0,5 g cefepimu/enmetazobaktamu každých 8 hodin podávaná formou intravenózní infuze po dobu 4 hodin.

Obvyklá délka léčby je 7 až 10 dní. Obecně platí, že doba podávání nemá být kratší než 7 dní a delší než 14 dní. U pacientů s bakteriemií může být nutná léčba až 14 dní.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky pouze na základě věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří mají absolutní odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) nižší než 60 ml/min, se doporučuje úprava dávky (viz bod 5.2). Doporučená dávka u pacientů s různým stupněm funkce ledvin je uvedena v tabulce 1.

Pacienti, kteří podstupují kontinuální náhradu funkce ledvin (CRRT), potřebují vyšší dávky než pacienti na hemodialýze. U pacientů, kteří podstupují kontinuální náhradu funkce ledvin, má být dávka upravena podle clearance CRRT (ClCr_{rt} v ml/min).

U pacientů s měnící se funkcí ledvin je třeba alespoň denně monitorovat sérové koncentrace kreatininu a eGFR a podle toho upravit dávku.

U pacientů s nozokomiální pneumonií (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP), má být doba infuze 4 hodiny bez ohledu na stav poruchy funkce ledvin.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku EXBLIFEP u pacientů s poruchou funkce ledvin

Absolutní eGFR (ml/min)	Doporučený dávkovací režim pro EXBLIFEP (cefepim a enmetazobaktam)	Dávkovací interval
Lehká (60 – <90)	2 g cefepimu a 0,5 g enmetazobaktamu	každých 8 hodin
Středně těžká (30 – <60)	1 g cefepimu a 0,25 g enmetazobaktamu	každých 8 hodin
Těžká (15 – <30)	1 g cefepimu a 0,25 g enmetazobaktamu	každých 12 hodin
Terminální stadium onemocnění ledvin (< 15)	1 g cefepimu a 0,25 g enmetazobaktamu	každých 24 hodin
Pacienti vyžadující hemodialýzu	cefepim 1 g a enmetazobaktam 0,25 g v první den léčby a poté cefepim 0,5 g a enmetazobaktam 0,125 g (každých 24 hodin ale po hemodialýze v hemodialyzačních dnech).	každých 24 hodin
Pacienti podstupující kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD)	cefepim 2 g a enmetazobaktam 0,5 g	každých 48 hodin

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

EXBLIFEP se podává intravenózní infuzí.

Návod k rekonstituci a nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jakékoli cefalosporinové antibiotikum.
- Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamového antibiotika (např. peniciliny, karbapenemy nebo monobaktamy).

4.4 Zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

U cefepimu a cefepim/enmetazobaktamu byly hlášeny závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti s anamnézou hypersenzitivity na jiná beta-laktamová antibiotika v anamnéze, mohou být hypersenzitivní i na cefepim/enmetazobaktam. Před zahájením léčby je třeba pečlivě zjistit, zda pacient neprodělal v minulosti hypersenzitivní reakce z na beta-laktamová antibiotika (viz bod 4.3).

Pacientům s bronchiálním astmatem nebo alergickou diatézou v anamnéze se má cefepim/enmetazobaktam podávat s opatrností.

Během prvního podání musí být pacient pečlivě sledován. Pokud dojde k alergické reakci, musí být léčba okamžitě přerušena a musí být zahájena odpovídající urgentní opatření.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří mají absolutní eGFR nižší než 60 ml/min, je třeba upravit dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin byla hlášena reverzibilní encefalopatie (porucha vědomí včetně zmatenosti, halucinací, stuporu a kómatu), myoklonus, epileptické záchvaty (včetně nekonvulzivního status epilepticus) a/nebo selhání ledvin, pokud dávka nebyla snížena. V některých případech byla u pacientů s poruchou funkce ledvin i přes úpravu dávky hlášena neurotoxicita.

Pokud jsou současně s cefepimem/enmetazobaktamem podávány léčivé přípravky s nefrotoickým potenciálem, jako jsou aminoglykosidy a silná diuretika, je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin.

Průjem spojený s bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD)

Při použití cefepimu/enmetazobaktamu byla hlášena CDAD s různou závažností od mírného průjmu až po fatální kolitidu. U pacientů, u nichž se během podávání cefepimu/enmetazobaktamu nebo po něm objeví průjem, je třeba myslet na možnost CDAD. Je třeba zvážit přerušování léčby cefepimem/enmetazobaktamem a použití podpůrných opatření spolu s podáním specifické léčby infekce bakterií *C. difficile*. Nesmí být podávány léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Necitlivé organismy

Použití cefepimu/enmetazobaktamu může vést k přerůstání necitlivých organismů, což může vyžadovat přerušování léčby nebo jiná odpovídající opatření.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky v závislosti na věku. Vzhledem k tomu, že starší pacienti mají častěji sníženou funkci ledvin, je třeba věnovat pozornost výběru dávky a sledovat funkci ledvin.

Omezení klinických údajů

Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie

Použití cefepimu/enmetazobaktamu k léčbě pacientů s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie, je založeno na zkušenostech se samotným cefepimem a farmakokineticko-farmakodynamických analýzách cefepimu/enmetazobaktamu.

Omezení spektra antibakteriální aktivity

Cefepim má malou nebo žádnou aktivitu proti většině gram pozitivních organismů a anaerobů (viz body 4.2 a 5.1). Pokud je známo nebo existuje podezření, že se tyto patogeny podílejí na infekčním procesu, mají se použít další antibakteriální látky.

Inhibiční spektrum enmetazobaktamu zahrnuje beta-laktamázy s rozšířeným spektrem třídy A (ESBL). Enmetazobaktam spolehlivě neinhibuje karbapenemázu třídy A produkovanou bakterií *Klebsiella pneumoniae* (KPC) a neinhibuje beta-laktamázy třídy B, třídy C ani třídy D. Cefepim je obecně stabilní vůči hydrolýze enzymy třídy C Amp-C a třídy OXA-48 (viz bod 5.1).

Interference se sérologickými testy

Během léčby cefepimem/enmetazobaktamem se může objevit pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test bez průkazu hemolýzy, jak bylo pozorováno u cefepimu.

Cefalosporinová antibiotika mohou vyvolat falešně pozitivní reakci na glukózu v moči při testech založených na redukci mědi (Benediktův nebo Fehlingův roztok nebo test s tabletami Clinitest), ale ne v případě použití enzymatických testů (glukózooxidázové testy) na glykosurii. Proto se doporučuje používat glukózoové testy na bázi enzymatických glukózooxidázových reakcí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S enmetazobaktamem nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Na základě studií *in vitro* a s ohledem na cesty eliminace je však farmakokinetický interakční potenciál enmetazobaktamu nízký.

Současná léčba bakteriostatickými antibiotiky může interferovat s beta-laktamovými antibiotiky. Cefalosporinová antibiotika mohou potencovat účinek kumarinových antikoagulancií, jak bylo pozorováno u cefepimu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití cefepimu/enmetazobaktamu u těhotných žen.

Studie na zvířatech naznačují reprodukční toxicitu při příslušné klinické expozici enmetazobaktamu, ale žádné známky teratogenity (viz bod 5.3). Enmetazobaktam se má v těhotenství používat pouze v jasně indikovaných případech a pouze tehdy, pokud přínos pro matku převáží nad rizikem pro dítě.

Kojení

Fyzikálně-chemická data naznačují vylučování cefepimu/enmetazobaktamu do lidského mateřského mléka a bylo prokázáno, že se cefepim/enmetazobaktam vylučuje do mléka potkanů. Riziko pro kojenečného novorozence/děti nelze vyloučit.

Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu cefepimem/enmetazobaktamem, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Účinky cefepimu a enmetazobaktamu na fertilitu u lidí nebyly studovány. U samců a samic potkanů léčených cefepimem nebo enmetazobaktamem nebylo pozorováno žádnou poruchu fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

EXBLIFEP má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Možné nežádoucí účinky, jako je změna stavu vědomí, závratě, zmatenost nebo halucinace, mohou změnit schopnost řídit a používat stroje (viz body 4.4, 4.8 a 4.9).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly ve studii fáze 3, bylo zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) (4,8 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST) (3,5 %), průjem (2,9 %) a flebitida v místě infuze (1,9 %). Závažný nežádoucí účinek kolitida vyvolaná bakterií *Clostridioides difficile* se vyskytl u 0,2 % (1/516).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u samotného cefepimu během klinických studií nebo po uvedení na trh a/nebo byly zjištěny během studií fáze 2 a/nebo fáze 3 s cefepimem/enmetazobaktamem.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů, frekvence a preferovaného termínu s použitím terminologie MedDRA. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvence z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Frekvence nežádoucích reakcí podle třídy orgánových systémů

Třída orgánových systémů	Frekvence	Preferovaný termín MedDRA (PT)
<i>Infekce a infestace</i>	Méně časté	Průjem vyvolaný bakterií <i>Clostridioides difficile</i> (CDAD), orální kandidóza ^a , vaginální infekce
	Vzácné	Kandidové infekce ^a
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Velmi časté	Pozitivní Coombsův test ^a
	Časté	Prodloužený protrombinový čas ^a , prodloužený parciální tromboplastinový čas ^a , anemie ^a , eozinofilie ^a
	Méně časté	Trombocytopenie, leukopenie ^a , neutropenie ^a
	Není známo	Aplastická anemie ^b , hemolytická anemie ^b , agranulocytóza ^a
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné	Anafylaktická reakce ^a , angioedém ^a , alergická dermatitida

Třída orgánových systémů	Frekvence	Preferovaný termín MedDRA (PT)
	Není známo	Anafylaktický šok ^a
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Není známo	Falešně pozitivní nález glukózy v moči ^a
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	Stav zmatenosti ^a , halucinace ^a
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závratě
	Vzácné	Křeče ^a , parestzie ^a , dysgeuzie
	Není známo	Kóma ^a , stupor ^a , encefalopatie ^a , změněný stav vědomí ^a , myoklonus ^a
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Flebitida v místě aplikace infuze
	Vzácné	Vazodilatace ^a
	Není známo	Krvácení ^b
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Vzácné	Dyspnoe ^a
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	Průjem
	Méně časté	Pseudomembranózní kolitida, kolitida, zvracení, nauzea
	Vzácné	Bolest břicha, zácpa
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina alkalické fosfatázy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Vyrážka
	Méně časté	Erytém, kopřivka, pruritus
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza ^b , Stevensův-Johnsonův syndrom ^b , multifonní erytém ^b
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Méně časté	Zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
	Není známo	Renální selhání ^a , toxická nefropatie ^b
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Vzácné	Vulvovaginální pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Reakce v místě aplikace infuze, bolest v místě aplikace injekce, zánět v místě aplikace injekce
	Méně časté	Pyrexie ^a , zánět v místě infuze
	Vzácné	Zimnice ^a
<i>Vyšetření</i>	Časté	Zvýšení hladiny amylázy, zvýšení hladiny lipázy, zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy

^a: Nežádoucí reakce hlášené pouze u samotného cefepimu.

^b: Nežádoucí účinky, které jsou obecně přisuzovány jiným sloučeninám v dané skupině (skupinové nežádoucí účinky).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Mezi symptomy předávkování patří encefalopatie (porucha vědomí včetně zmatenosti, halucinací, stuporu a kómatu), myoklonus a epileptické záchvaty (viz bod 4.8).

Léčba

K náhodnému předávkování došlo při podání velkých dávek pacientům s poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

V případě závažného předávkování, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, pomůže hemodialýza odstranit cefepim a enmetazobaktam z těla; peritoneální dialýza nemá žádný význam (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná beta-laktamová antibiotika, cefalosporiny IV. Generace
ATC kód: J01DE51

Mechanismus účinku

Cefepim působí baktericidně tím, že inhibuje syntézu peptidoglykanové buněčné stěny v důsledku vazby na proteiny vázající penicilin (PBP) a jejich inhibice. Cefepim je obecně stabilní vůči hydrolýze enzymy třídy C AmpC a třídy D OXA-48.

Enmetazobaktam je inhibitor beta-laktamázy na bázi sulfonu kyseliny penicilanové, který je strukturně příbuzný penicilinu. Enmetazobaktam se váže na beta-laktamázy a zabraňuje hydrolýze cefepimu. Je účinný proti ESBL třídy A. Enmetazobaktam spolehlivě neinhibuje karbapenemázu třídy A KPC a neinhibuje beta-laktamázy třídy B, C ani D.

Rezistence

Mechanismy bakteriální rezistence, které by mohly potenciálně ovlivnit cefepim/enmetazobaktam, zahrnují mutantní nebo získané PBP, sníženou propustnost vnější membrány pro obě sloučeniny, aktivní eflux obou sloučenin a beta-laktamázy refrakterní k inhibici enmetazobaktamem a schopné hydrolyzovat cefepim.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s jinými látkami

Ve studiích *in vitro* kombinací léčivých přípravků s cefepimem/enmetazobaktamem a azithromycinem, aztreonamem, klindamycinem, daptomycinem, doxycyklinem, gentamicinem

levofloxacinem, linezolidem, metronidazolem, trimethoprimem/sulfamethoxazolem nebo vankomycinem nebyl prokázán žádný antagonismus.

Hraniční hodnoty při testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti cefepim/enmetazobaktam tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

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

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Bylo prokázáno, že antimikrobiální aktivita cefepimu nejlépe koreluje s procentem času z dávkovacího intervalu, ve kterém byla koncentrace volné léčivé látky vyšší než MIK cefepim-enmetazobaktamu (% fT > MIK). U enmetazobaktamu je farmakokinetický/farmakodynamický index (FK-FD) procento času z dávkovacího intervalu, ve kterém byla koncentrace volné léčivé látky nad prahovou koncentrací (% fT > C_T).

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Účinnost byla prokázána v klinických studiích proti patogenům uvedeným v jednotlivých indikacích, které byly *in vitro* citlivé na cefepim/enmetazobaktam.

Komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy

Gramnegativní mikroorganismy:

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

Klinická účinnost nebyla stanovena proti následujícím patogenům, které jsou relevantní pro schválené indikace, ačkoli *studie in vitro* naznačují, že by byly citlivé na cefepim a cefepim/enmetazobaktam při absenci získaných mechanismů rezistence:

Gramnegativní mikroorganismy:

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

Grampozitivní mikroorganismy:

- *Staphylococcus aureus* (pouze kmeny citlivé na meticilin)

In vitro údaje ukazují, že následující druhy nejsou citlivé na cefepim/enmetazobaktam:

- *Enterococcus* spp.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem EXBLIFEP u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekcí způsobených gramnegativními organismy (pro cílové indikace „Léčba komplikovaných infekcí

močových cest (cUTI)“, včetně akutní pyelonefritidy“, „Léčba nozokomiální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP)“ a „Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytuje v souvislosti s některou z výše uvedených infekcí nebo je podezření, že s ní souvisí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním (i.v.) podání 2 g cefepimu a 0,5 g enmetazobaktamu během 2 hodin pacientům s cUTI každých 8 hodin byly maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) hodnocené 1. den a 7. den 87–100 mikrogramů/ml, resp. 17–20 mikrogramů/ml pro cefepim, resp. enmetazobaktam. V populační FK analýze nebyl zjištěn významný rozdíl v C_{max} a AUC mezi zdravými dobrovolníky a pacienty s cUTI.

Distribuce

Cefepim a enmetazobaktam se dobře distribuují v tělesných tekutinách a tkáních, včetně bronchiální sliznice. Na základě populační FK analýzy byl celkový distribuční objem 16,9 l pro cefepim a 20,6 l pro enmetazobaktam.

Vazba cefepimu na sérové bílkoviny je přibližně 20% a nezávisí na jeho koncentraci v séru. U enmetazobaktamu je vazba na sérové bílkoviny zanedbatelná.

Studie tekutiny epitelální výstelky (ELF) u zdravých dobrovolníků ukázala, že cefepim a enmetazobaktam vykazují podobnou penetraci do plic až 73 %, resp. 62 % po 8 hodinách od zahájení infuze, s koeficientem biodistribuce fAUC (ELF/plazma) po celý 8hodinový dávkovací interval 47 % pro cefepim a 46 % pro enmetazobaktam.

Biotransformace

Cefepim je metabolizován v malé míře. Hlavním metabolitem je N-methylpyrrolidin (NMP), který tvoří přibližně 7 % podané dávky.

Enmetazobaktam podléhá minimálnímu jaternímu metabolismu.

Eliminace

Cefepim i enmetazobaktam se primárně vylučují ledvinami v nezměněné formě.

Při podání kombinace 2 g cefepimu a 500 mg enmetazobaktamu u pacientů s cUTI byl průměrný eliminační poločas cefepimu 2,7 hodiny a enmetazobaktamu 2,6 hodiny.

Množství nezměněného cefepimu v moči představuje přibližně 85 % podané dávky.

U enmetazobaktamu se přibližně 90 % dávky vyloučilo v nezměněné formě močí v průběhu 24 hodin. Průměrná renální clearance enmetazobaktamu byla 5,4 l/h a průměrná celková clearance 8,1 l/h.

Po opakovaných intravenózních infuzích podávaných každých 8 hodin po dobu 7 dnů nedochází u osob s normální funkcí ledvin ke kumulaci cefepimu ani enmetazobaktamu.

Linearita/nelinearita

Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace léčivé látky (AUC) cefepimu a enmetazobaktamu v závislosti na čase se úměrně zvyšovaly s dávkou ve studovaném dávkovém rozmezí (1 g až 2 g pro cefepim a 0,6 g až 4 g pro enmetazobaktam) při podání v jedné intravenózní infuzi.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Farmakokinetika cefepimu byla zkoumána u starších (65 let a více) mužů a žen. Bezpečnost a účinnost u starších pacientů byly srovnatelné s bezpečností a účinností u dospělých, zatímco eliminační poločas byl u starších pacientů o něco delší a renální clearance nižší. U starších pacientů se sníženou funkcí ledvin je nutná úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Populační FK analýza enmetazobaktamu neprokázala u starších pacientů žádné klinicky relevantní změny FK parametrů.

Porucha funkce ledvin

U cefepimu je bez úpravy dávky AUC_{0-inf} přibližně 1,9krát vyšší u subjektů s lehkou, 3krát vyšší u subjektů se středně těžkou a 5krát vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin a 12krát vyšší u subjektů s ESRD, které před podáním cefepimu/enmetazobaktamu podstoupily dialýzu, ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin.

U enmetazobaktamu je bez úpravy dávky AUC_{0-inf} přibližně 1,8krát vyšší u subjektů s lehkou, 3krát vyšší u subjektů se středně těžkou a 5krát vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s subjekty s normální funkcí ledvin a 11krát vyšší u subjektů s ESRD, které před podáním cefepimu/enmetazobaktamu podstoupily dialýzu, ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin.

K udržení podobné systémové expozice jako u osob s normální funkcí ledvin je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Průměrný eliminační poločas u hemodialyzovaných dobrovolníků (n=6) byl po podání cefepimu 23,8 hodiny a enmetazobaktamu 16,5 hodiny. Při hemodialýze má být dávka podána ihned po ukončení dialýzy (viz bod 4.2). Hemodialýza zvýšila systémovou clearance u osob s ESRD, pokud byla dialýza provedena po podání dávky (clearance 2,1 l/h pro cefepim a 3,0 l/h pro enmetazobaktam) ve srovnání s hodnotami, kdy byla dialýza provedena před podáním dávky (clearance pro cefepim 0,7 l/h a pro enmetazobaktam 0,8 l/h).

Biologický poločas cefepimu při kontinuální ambulantní peritoneální dialýze byl 19 hodin.

Zvýšená renální clearance

Simulace pomocí populačního FK modelu ukázaly, že u pacientů se supranormální clearance kreatininu (> 150 ml/min) byla systémová expozice o 28 % nižší než u pacientů s normální funkcí ledvin (80–150 ml/min). U této populace se na základě farmakokinetických/farmakodynamických úvah doporučuje prodloužit dobu trvání infuze na 4 hodiny, aby se zachovala odpovídající systémová expozice (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Při podání jednorázové dávky 1 g se kinetika cefepimu u pacientů s poruchou funkce jater nezměnila.

Enmetazobaktam podléhá minimálnímu jaternímu metabolismu a má nízký potenciál pro změnu FK v případě poruchy funkce jater. Proto není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Farmakokinetika cefepimu/enmetazobaktamu nebyla dosud hodnocena u pacientů od narození do 18 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cefepim

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech za účelem posouzení kancerogenního potenciálu.

Enmetazobaktam

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenity s enmetazobaktamem nebyly provedeny.

Obecná toxicita

Po 28 dnech podávání samotného enmetazobaktamu jednou denně intravenózně byly u potkanů pozorovány na dávce závislé jaterní nálezy ve smyslu hepatocelulární akumulace glykogenu doprovázené zvýšením hmotnosti jater a u psů jednobuněčná cystická degenerace/nekróza a zvýšená hladina cholesterolu a jaterních enzymů.

Účinky na játra vyvolané enmetazobaktamem se nezměnily ani nezhoršily, pokud byly podávány společně s cefepimem. Po až 4 týdnech (u potkanů) a 13 týdnech (u psů) jednorázového denního intravenózního podávání enmetazobaktamu a cefepimu byly při dávce 250/500 mg/kg/den u potkanů (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) a při dávce 200/400 mg/kg/den u psů (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) pozorovány odpovídající nežádoucí jaterní účinky (alespoň částečně reverzibilní). Tyto dávky vedou k 0,86násobnému rozmezí expozice u potkanů a 2,8násobnému u psů ve srovnání s expozicí při maximální doporučené dávce pro člověka (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Při hodnotách NOEL 125/250 mg/kg/den u potkanů a 50/100 mg/kg/den u psů bylo rozmezí oproti expozici při maximální doporučené dávce pro člověka 0,57násobné, resp. 0,71násobné.

Reprodukční toxicita

Ve studiích reprodukční toxicity enmetazobaktamu u potkanů a králíků byla u potkanů i králíků zaznamenána opožděná osifikace skeletu (lokalizovaná na lebce). U králíka byly zaznamenány zvýšené postimplantační ztráty, nižší průměrná hmotnost plodu a změny na kostře (hrudní kost se srostlými hrudními kostmi). Tyto účinky byly pozorovány společně s toxicitou pro matku a v klinicky relevantních dávkách. NOEL pro potkana je tedy 250 mg/kg/den a pro králíka 50 mg/kg/den s rozmezím oproti expozici při maximální doporučené dávce pro člověka 1,14násobek, resp. 1,10násobek.

V peri-/postnatální studii na potkanech byla u generace F1 pozorována nižší hmotnost mláďat, mírné zpoždění ve vývoji před odstavením a snížená motorická aktivita u několika samců během fáze dospívání. U mláďat vyřazených 4. den *post partum* nebyly pozorovány žádné abnormality, s výjimkou poškození zadních končetin (rotace tlapky a/nebo otok tlapky), které byly zaznamenány u 2 mláďat z různých vrhů v generaci F2 při dávce 500 mg/kg/den. NOEL pro generaci F1 byly 125 mg/kg/den a pro toxicitu pro matku a vývoj F2 250 mg/kg/den, přičemž rozmezí oproti expozici při maximální doporučené dávce pro člověka bylo 0,68násobné, resp. 1,14násobné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Existuje fyzikálně-chemická inkompatibilita s následujícími antibiotiky: metronidazol, vankomycin, gentamicin, tobramycin-sulfát a netilmicin-sulfát. Pokud je indikována souběžná léčba, musí být tyto přípravky podávány separátně.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci

Rekonstituovaný obsah injekční lahvičky má být okamžitě dále naředěn.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu nejvýše 6 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) následně 2 hodiny při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/naředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml injekční lahvička (čiré sklo třídy I) se zátkou (brombutylová pryž) a odtrhovacím krytem.

Velikost balení 10 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen k intravenózní infuzi a každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Při přípravě infuzního roztoku musí být dodržena aseptická technika.

Příprava dávek

Cefepim/enmetazobaktam je kompatibilní s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), 5 % injekčním roztokem glukózy a kombinací injekčního roztoku glukózy a injekčního roztoku chloridu sodného (obsahující 2,5% roztok glukózy a 0,45% roztoku chloridu sodného).

EXBLIFEP se dodává jako suchý prášek v jednodávkové injekční lahvičce, který musí být před intravenózní infuzí rekonstituován a dále naředěn, jak je uvedeno níže.

K přípravě požadované dávky k intravenózní infuzi rekonstituujte obsah injekční lahvičky podle **tabulky 3** níže:

1. Odeberte 10 ml z infuzního vaku o objemu 250 ml (kompatibilní injekční roztok) a rekonstituujte obsah lahvičky s cefepimem/enmetazobaktamem.
2. Jemně promíchejte, aby se rozpustil. Rekonstituovaný roztok cefepimu/enmetazobaktamu bude mít přibližnou koncentraci cefepimu 0,20 g/ml a přibližnou koncentraci enmetazobaktamu 0,05 g/ml. Konečný objem je přibližně 10 ml.

POZOR: REKONSTITUOVANÝ ROZTOK NENÍ URČEN K PŘÍMÉM INJEKČNÍ APLIKACI.

Rekonstituovaný roztok musí být **bezprostředně** před intravenózní infuzí dále naředěn v infuzním vaku o objemu 250 ml (kompatibilní injekční roztok). K naředění rekonstituovaného roztoku odeberte celý nebo část rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte jej zpět do infuzního vaku podle **tabulky 3** níže.

3. Intravenózní infuze naředěného roztoku musí být dokončena do 8 hodin, pokud je uchováván v chladničce (tj. při teplotě 2 °C – 8 °C; pokud byl v chladničce méně než 6 hodin, předtím se nechá dosáhnout pokojové teploty, a poté se podává při pokojové teplotě po dobu 2 nebo 4 hodin).

Tabulka 3: Příprava dávek cefepimu/enmetazobaktamu

Dávka cefepimu/enmetazobaktamu	Počet injekčních lahviček k rekonstituci	Objem, který se odebere z jedné rekonstituované injekční lahvičky k dalšímu ředění	Konečný objem infuzního vaku
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Celý obsah (přibližně 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (nepoužitou část zlikvidujte)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (nepoužitou část zlikvidujte)	242,5 ml

Před použitím injekční lahvičku zkontrolujte. Může se použít pouze tehdy, pokud roztok neobsahuje částice. Používejte pouze čiré roztoky.

Stejně jako jiné cefalosporiny mohou roztoky cefepimu/enmetazobaktamu v závislosti na podmínkách uchovávání získat žlutou až jantarovou barvu. To však nemá žádný negativní vliv na účinek přípravku.

Připravený roztok se má podávat intravenózní infuzí.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1794/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou stanoveny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
cefepim/enmetazobaktam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g cefepimu ve formě monohydrátu cefepim-dihydrochloridu a 0,5 g enmetazobaktamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Arginin.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

K intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

Pouze k jednorázové použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1794/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát
cefepim/enmetazobaktam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g cefepimu ve formě monohydrátu cefepim-dihydrochloridu a 0,5 g enmetazobaktamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Arginin

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

K intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Advanz Pharma Limited
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1794/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok cefepim/enmetazobaktam

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek EXBLIFEP a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek EXBLIFEP podán
3. Jak se přípravek EXBLIFEP používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek EXBLIFEP uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je EXBLIFEP a k čemu se používá

EXBLIFEP je antibiotikum. Obsahuje dvě léčivé látky:

- cefepim, který patří do skupiny antibiotik nazývaných cefalosporiny čtvrté generace a dokáže usmrcovat některé druhy bakterií;
- enmetazobaktam, který brání působení enzymů zvaných beta-laktamázy. Tyto enzymy způsobují, že bakterie jsou k cefepimu rezistentní, protože rozkládají antibiotikum dříve, než začne působit. Blokováním účinku beta-laktamáz zvyšuje enmetazobaktam účinnost cefepimu při usmrcování bakterií.

Přípravek EXBLIFEP se používá u dospělých k léčbě:

- komplikované (závažné) infekce močových cest (močového měchýře a ledvin).
- některých typů pneumonií (infekce plic), které se objevují během pobytu v nemocnici.

Přípravek Exblifep se také používá k léčbě bakteriémie (přítomnost bakterií v krvi) způsobené nebo možná způsobené některou z výše uvedených infekcí

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek EXBLIFEP podán

Nepoužívejte přípravek EXBLIFEP

- jestliže jste alergický(á) na cefepim, enmetazobaktam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste alergický(á) na cefalosporiny, což jsou antibiotika používaná k léčbě celé řady infekcí.
- pokud jste prodělal(a) závažnou alergickou reakci (např. silné olupování kůže, otok obličeje, rukou, nohou, rtů, jazyka nebo hrdla nebo potíže s polykáním či dýcháním) na tzv. beta-laktamová antibiotika (antibiotika jako peniciliny, karbapenemy nebo monobaktamy).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku EXBLIFEP se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- jste alergický(á) na cefalosporiny, peniciliny nebo jiná antibiotika (viz „Nepoužívejte přípravek Exblifep“),
- máte nebo jste měl(a) průduškové astma nebo jste citlivý(á) na alergické reakce. Při prvním podání tohoto přípravku Vás lékař zkontroluje, zda se u Vás neprojevují příznaky alergie (viz bod 4).
- máte problémy s ledvinami. Lékař možná bude muset změnit dávku tohoto přípravku.
- máte naplánované nějaké krevní nebo močové testy. Tento léčivý přípravek může změnit výsledky některých testů (viz bod 4).

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem **při** používání přípravku EXBLIFEP, jestliže:

- se u Vás během léčby nebo těsně po ní objeví závažný a přetrvávající průjem. Může se jednat o příznak zánětu tlustého střeva, který vyžaduje urgentní lékařský zásah.
- máte podezření, že se u Vás během dlouhodobého používání přípravku EXBLIFEP objevila nová infekce. To může být způsobeno mikroorganismy, které nejsou citlivé na cefepim, a může to vyžadovat přerušování léčby přípravkem Exblifep.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože není k dispozici dostatečné množství informací o jeho použití v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek EXBLIFEP

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře zejména v případě, že užíváte:

- jiná antibiotika, zejména aminoglykosidy (např. gentamicin) nebo „tablety na odvodnění“ (diuretika, např. furosemid). Pokud tyto léky užíváte, je třeba sledovat funkci ledvin.
- léky, které snižují srážlivost krve (kumarinová antikoagulační léčiva, např. warfarin). Jejich účinek může být při používání přípravku Exblifep vyšší.
- některé typy antibiotik (bakteriostatická antibiotika). Ty mohou mít vliv na to, jak dobře EXBLIFEP účinkuje.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Lékař Vám poradí, zda máte dostávat EXBLIFEP během těhotenství.

Exblifep může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte, lékař Vám poradí, zda máte kojení přerušit nebo se zdržet léčby přípravkem EXBLIFEP, přičemž vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobit závratě, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Neřídte a nepoužívejte stroje, dokud nepřestanete mít závratě.

3. Jak se přípravek EXBLIFEP používá

Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník Vám tento přípravek podá infuzí („kapačkou“) do žíly (přímo do krevního oběhu). V závislosti na typu infekce, kterou máte, a na funkci ledvin bude infuze podána během dvou nebo čtyř hodin.

Doporučená dávka je jedna lahvička (2 g cefepimu a 0,5 g enmetazobaktamu) každých 8 hodin.

Léčba obvykle trvá 7 až 14 dní v závislosti na závažnosti a místě infekce a na tom, jak tělo na léčbu reaguje.

Pokud máte problémy s ledvinami, může být nutné, aby lékař snížil dávku nebo změnil frekvenci podávání přípravku EXBLIFEP (viz bod 2: Upozornění a opatření).

Jestliže jste použil(a) více přípravku EXBLIFEP, než jste měl(a)

Vzhledem k tomu, že tento přípravek podává lékař nebo jiný zdravotnický pracovník, je nepravděpodobné, že by Vám bylo podáno příliš velké množství přípravku EXBLIFEP. Pokud však máte jakékoli obavy, ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek EXBLIFEP

Pokud si myslíte, že jste nedostal(a) dávku přípravku EXBLIFEP, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo jinému zdravotnickému pracovníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky, sdělte to ihned svému lékaři, protože můžete potřebovat naléhavé lékařské ošetření:

Vzácné: může postihnout až 1 z 1 000 osob

- anafylaktická (alergická) reakce a angioedém. Tato reakce může být životu nebezpečná. Příznaky mohou být náhlý otok rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka, závažná vyrážka a problémy s polykáním nebo dýcháním.

Není známo: z dostupných údajů nelze určit frekvenci.

- Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Extrémně intenzivní a závažné kožní reakce. Nežádoucí kožní reakce se může projevit jako vyrážka s puchýři nebo bez nich. Může se objevit podráždění kůže, vředy nebo otok v ústech, krku, očích, nose a v okolí pohlavních orgánů a horečka a příznaky podobné chřipce. Kožní vyrážky mohou přerůst v závažné rozsáhlé poškození kůže (olupování pokožky a sliznic) s život ohrožujícími následky.

Další nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky, které se mohou objevit po léčbě přípravkem Exblifep, patří níže uvedené účinky.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

Nežádoucí účinek pozorovaný v krevních testech:

- pozitivní Coombsův test (krevní test na přítomnost protilátek, které napadají červené krvinky)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- zánět žil v místě podání infuze (zánět v místě infuze, který způsobuje bolest, otok a zarudnutí žíly)
- reakce, bolest a zánět v místě infuze.
- průjem
- kožní vyrážka
- bolest hlavy

Nežádoucí účinky pozorované v krevních testech:

- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi

- zvýšená hladina bilirubinu (látka produkovaná játry) v krvi
- zvýšená hladina amylázy (enzymu, který pomáhá tělu trávit sacharidy) v krvi
- zvýšená hladina lipázy (enzymu, který pomáhá tělu trávit tuky) v krvi
- zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (ukazatel indikující poškození buněk a tkání v těle) v krvi
- změny v počtu bílých krvinek
- nízká hladina červených krvinek (anémie)
- zpožděná srážlivost krve (prodloužená doba srážení krve)

Málo časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- bolestivý, těžký průjem způsobený *bakterií Clostridioides difficile*.
- plísňová infekce v ústech
- vaginální infekce
- zánět tlustého střeva, který způsobuje průjem, obvykle s krví a hlenem
- závratě, pocit na zvracení, zvracení
- zčervenání kůže, kopřivka, plíseň
- horečka
- zánět v místě infuze

Nežádoucí účinky pozorované v krevních testech:

- nízké hladiny některých krevních buněk
- zvýšené hladiny močoviny a kreatininu (ukazatele snížené funkce ledvin) v krvi

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- dušnost
- bolesti břicha, zácpa
- plísňová infekce
- křeče (záchvaty)
- zkreslení chuťového vjemu
- pocit píchání nebo znečitlivění kůže, mravenčení
- svědění v oblasti pochvy a jejího okolí
- alergický zánět kůže
- zimnice
- rozšíření cév v těle

Není známo: z dostupných údajů nelze frekvenci určit.

- kóma
- snížené vědomí
- encefalopatie (porucha mozku způsobená škodlivou látkou nebo infekcí)
- změněný stav vědomí
- svalové záškuby
- zmatenost, halucinace
- falešně pozitivní testy na glukózu v moči
- problémy s ledvinami (selhání nebo jiné strukturální změny či poruchy funkce)
- krvácení
- multifonní erytém (kožní vyrážka, která může mít podobu puchýřů a vypadá jako malé terče (centrální tmavá skvrna obklopená světlejší oblastí, s tmavým prstencem na okraji).

Nežádoucí účinky pozorované v krevních testech:

- velmi nízké počty granulocytů, typu bílých krvinek
- příliš rychlé odbourávání červených krvinek
- nízké počty červených krvinek způsobené neschopností kostní dřeně vytvářet dostatek nových buněk

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek EXBLIFEP uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci a naředění: Před použitím uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu nejvýše 6 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po rekonstituci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek EXBLIFEP obsahuje

- Léčivými látkami jsou cefepim a enmetazobaktam.
Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g cefepimu ve formě monohydrátu cefepim-dihydrochloridu a 0,5 g enmetazobaktamu.
-
- Další složkou je arginin.

Jak přípravek EXBLIFEP vypadá a co obsahuje toto balení

EXBLIFEP je bílý až nažloutlý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát) dodávaný ve skleněné injekční lahvičce o objemu 20 ml s brombutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím krytem.

Velikost balení 10 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Infosaúde - Instituto De Formação E Inovação Em Saúde S.A.
Rua Das Ferrarias Del Rei,

č. 6 - Urbanização da Fábrica da Pólvora,
Barcarena,
2730-269,
Portugalsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava roztoku

Tento léčivý přípravek je určen k intravenózní infuzi a každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Při přípravě infuzního roztoku musí být dodržena aseptická technika.

Příprava dávek

Cefepim/enmetazobaktam je kompatibilní s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), 5% injekčním roztokem glukózy a kombinací injekčního roztoku glukózy a injekčního roztoku chloridu sodného (obsahující 2,5% roztok glukózy a 0,45% roztok chloridu sodného).

EXBLIFEP se dodává jako suchý prášek v jednodávkové injekční lahvičce, který musí být před intravenózní infuzí rekonstituován a dále naředěn, jak je uvedeno níže.

K přípravě požadované dávky k intravenózní infuzi rekonstruuje obsah lahvičky podle **tabulky 1** níže:

1. Odeberte 10 ml z infuzního vaku o objemu 250 ml (kompatibilní injekční roztok) a rekonstruuje obsah injekční lahvičky s cefepimem/enmetazobaktamem.
2. Jemně promíchejte, aby se rozpustil. Rekonstituovaný roztok cefepimu/enmetazobaktamu bude mít přibližnou koncentraci cefepimu 0,20 g/ml a přibližnou koncentraci enmetazobaktamu 0,05 g/ml. Konečný objem je přibližně 10 ml.

POZOR: REKONSTITUOVANÝ ROZTOK NENÍ URČEN K PŘÍMÉ INJEKČNÍ APLIKACI.

Rekonstituovaný roztok musí být **bezprostředně** před intravenózní infuzí dále naředěn v infuzním vaku o objemu 250 ml (kompatibilní injekční roztok). K naředění rekonstituovaného roztoku odeberte celý nebo část rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte jej zpět do infuzního vaku podle **tabulky 1** níže.

3. Intravenózní infuze naředěného roztoku musí být dokončena do 8 hodin, pokud je uchováván v chladničce (tj. při teplotě 2 °C – 8 °C; pokud byl v chladničce méně než 6 hodin, předtím se nechá dosáhnout pokojové teploty a poté se podává při pokojové teplotě po dobu 2 nebo 4 hodin).

Tabulka 1: Příprava dávek cefepimu/enmetazobaktamu

Dávka cefepimu/enmetazobaktamu	Počet injekčních lahviček k rekonstituci	Objem, který se odebere z jedné rekonstituované injekční lahvičky k dalšímu ředění	Konečný objem infuzního vaku
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Celý obsah (přibližně 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (nepoužitou část zlikvidujte)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (nepoužitou část zlikvidujte)	242,5 ml

Před použitím injekční lahvičky zkontrolujte. Může se použít pouze tehdy, pokud roztok neobsahuje částice. Používejte pouze čiré roztoky.

Stejně jako jiné cefalosporiny mohou roztoky cefepimu/enmetazobaktamu v závislosti na podmínkách uchovávání získat žlutou až jantarovou barvu. To však nemá žádný negativní vliv na účinek přípravku.

Připravený roztok se má podávat intravenózní infuzí.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.