

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EXBLIFEP 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική κεφεπίμη που ισοδυναμεί με 2 g κεφεπίμη και 0,5 g ενμεταζομπακτάμη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή έως κιτρινωπή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το EXBLIFEP ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις (cUTI), συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας
- Ενδονοσοκομειακή πνευμονία (HAP), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (VAP)

Θεραπεία ασθενών με βακτηριαιμία που συμβαίνει σε συνδυασμό με, ή υπάρχει υποψία ότι συνδέεται με, οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναφέρονται παραπάνω.

Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην επίσημες οδηγίες καθοδήγησης σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις (cUTI), συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας, η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 2 g/0,5 g κεφεπίμη/ενμεταζομπακτάμη κάθε 8 ώρες, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 2 ωρών.

Σε ασθενείς με αυξημένη νεφρική κάθαρση (eGFR > 150 mL/min) συνιστάται παράταση της έγχυσης σε 4 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2).

Για τη ενδονοσοκομειακή πνευμονία (HAP), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (VAP), η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 2

g/0,5 g κεφεπίμη/ενμεταζομπακτάμη κάθε 8 ώρες, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 4 ωρών.

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 7 έως 10 ημέρες. Γενικά, η χορήγηση δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 7 ημέρες ούτε να υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Σε ασθενείς με βακτηριαιμία μπορεί να χρειαστεί θεραπεία έως και 14 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους με βάση μόνο την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που έχουν απόλυτο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερο από 60 mL/min (βλ. παράγραφο 5.2). Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (CRRT) χρειάζονται υψηλότερη δόση από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση την κάθαρση CRRT (CL_{CRRT} σε mL/min).

Σε ασθενείς με μεταβαλλόμενη νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης ορού και ο eGFR θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον καθημερινά και η δόση του EXBLIFEP να προσαρμόζεται ανάλογα.

Για ασθενείς με ενδονοσοκομειακή πνευμονία (HAP), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (VAP), ο χρόνος έγχυσης θα πρέπει να είναι 4 ώρες, ανεξάρτητα από την κατάσταση της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση του EXBLIFEP σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Απόλυτος eGFR (mL/min)	Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για το EXBLIFEP (κεφεπίμη και ενμεταζομπακτάμη)	Μεσοδιάστημα χορήγησης δόσεων
Ήπιος (60-< 90)	κεφεπίμη 2 g και ενμεταζομπακτάμη 0,5 g	Κάθε 8 ώρες
Μέτριος (30-< 60)	κεφεπίμη 1 g και ενμεταζομπακτάμη 0,25 g	Κάθε 8 ώρες
Σοβαρός (15-< 30)	κεφεπίμη 1 g και ενμεταζομπακτάμη 0,25 g	Κάθε 12 ώρες
Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (<15)	κεφεπίμη 1 g και ενμεταζομπακτάμη 0,25 g	Κάθε 24 ώρες
Ασθενείς που χρήζουν αιμοκάθαρσης	κεφεπίμη 1 g και ενμεταζομπακτάμης 0,25 g δόση φόρτισης την πρώτη ημέρα της θεραπείας και κεφεπίμη 0,5 g και ενμεταζομπακτάμη 0,125 g στη συνέχεια (κάθε 24 ώρες αλλά μετά από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης τις ημέρες αιμοκάθαρσης).	Κάθε 24 ώρες
Ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD)	κεφεπίμη 2 g και ενμεταζομπακτάμη 0,5 g	Κάθε 48 ώρες

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το EXBLIFEP χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε οποιονδήποτε αντιβακτηριακό παράγοντα κεφαλοσπορίνης.
- Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρή δερματική αντίδραση) σε οποιονδήποτε άλλο τύπο αντιβακτηριακού παράγοντα β-λακτάμης (π.χ. πενικιλίνες, καρβαπενέμες ή μονοβακτάμες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί με την κεφεπίμη και την κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8).

Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό υπερευαισθησίας σε άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης μπορεί επίσης να είναι υπερευαίσθητοι στην κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να γίνει προσεκτική έρευνα για να προσδιοριστεί εάν ο ασθενής είχε προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε αντιβιοτικά β-λακτάμης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αλλεργικής διάθεσης.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της πρώτης χορήγησης. Εάν εμφανιστεί αλλεργική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ληφθούν επαρκή μέτρα έκτακτης ανάγκης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστώνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που έχουν απόλυτο eGFR μικρότερο από 60 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια (διαταραχή της συνείδησης συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης, ψευδαισθήσεων, εμβροντησίας και κώματος), μυόκλονος, επιληπτικές κρίσεις (συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κατάστασης χωρίς γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς) ή/και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί με κεφεπίμη/ενμεταζομπακτάμη όταν η δόση δεν έχει μειωθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αναφέρθηκε νευροτοξικότητα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία παρά τις προσαρμογές της δόσης.

Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά εάν χορηγούνται ταυτόχρονα με κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη φαρμακευτικά προϊόντα με νεφροτοξικό δυναμικό, όπως αμινογλυκοσίδες και ισχυρά διουρητικά.

Διάρροια σχετιζόμενη με *Clostridioides difficile* (CDAD)

CDAD έχει αναφερθεί με την κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη και μπορεί να κυμαίνεται σε βαρύτητα από ήπια διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα. Η CDAD πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση της κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη και η χρήση υποστηρικτικών μέτρων μαζί με τη χορήγηση ειδικής θεραπείας για το *C. difficile*. Δεν πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα.

Μη ευαίσθητοι οργανισμοί

Η χρήση της κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης μπορεί να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών, η οποία μπορεί να απαιτήσει διακοπή της θεραπείας ή άλλα κατάλληλα μέτρα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην επιλογή της δόσης και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται.

Περιορισμοί των κλινικών δεδομένων

Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα

Η χρήση της κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης για τη θεραπεία ασθενών με ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα, βασίζεται στην εμπειρία μόνο με την κεφεπίμη και σε φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές αναλύσεις για την κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη.

Περιορισμοί του φάσματος αντιβακτηριακής δραστηριότητας

Η κεφεπίμη έχει μικρή ή καθόλου δραστηριότητα έναντι της πλειοψηφίας των θετικών κατά Gram οργανισμών και αναερόβιων οργανισμών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πρόσθετοι αντιβακτηριακοί παράγοντες όταν αυτά τα παθογόνα είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

Το ανασταλτικό φάσμα της ενμεταζομπακτάμης περιλαμβάνει ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (ESBL) τάξης A. Η ενμεταζομπακτάμη δεν αναστέλλει αξιόπιστα την *Klebsiella pneumoniae* καρβαπενεμάση (KPC) τάξης A και δεν αναστέλλει τις β-λακταμάσες τάξης B, τάξης C ή τάξης D. Η κεφεπίμη είναι γενικά σταθερή στην υδρόλυση από ένζυμα AmpC τάξης C και OXA-48 τάξης D (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρεμβολή στις ορολογικές εξετάσεις

Μια θετική άμεση ή έμμεση δοκιμασία Coombs χωρίς ενδείξεις αιμόλυσης μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη, όπως παρατηρείται με την κεφεπίμη.

Τα αντιβιοτικά κεφαλοσπορίνης μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετική αντίδραση για τη γλυκόζη στα ούρα με δοκιμασίες αναγωγής χαλκού (σκεύασμα Benedict ή Fehling ή με δισκία Clinitest), αλλά όχι με δοκιμασίες βασισμένες σε ένζυμα (οξειδάση γλυκόζης) για γλυκοζουρία. Ως εκ τούτου,

συνιστάται η χρήση δοκιμασιών γλυκόζης που βασίζονται σε ενζυματικές αντιδράσεις οξειδάσης της γλυκόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με την ενμεταζομπακτάμη. Ωστόσο, με βάση *in vitro* μελέτες και λαμβάνοντας υπόψη τις οδούς αποβολής, η πιθανότητα φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης για την ενμεταζομπακτάμη είναι χαμηλή.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με βακτηριοστατικά αντιβιοτικά μπορεί να επηρεάσει τη δράση των αντιβιοτικών β-λακτάμης. Τα αντιβιοτικά κεφαλοσπορίνης μπορούν να ενισχύσουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών, όπως παρατηρείται με την κεφεπίμη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν αναπαραγωγική τοξικότητα σε σχετική κλινική έκθεση στην ενμεταζομπακτάμη, αλλά χωρίς σημεία τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Η ενμεταζομπακτάμη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο όταν ενδείκνυται σαφώς και μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το παιδί.

Θηλασμός

Φυσικο-χημικά δεδομένα δεικνύουν απέκκριση των κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη στο ανθρώπινο γάλα και έχει αποδειχθεί ότι η κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη απεκκρίνεται στο γάλα από αρουραίους. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της κεφεπίμης και της ενμεταζομπακτάμης στη γονιμότητα στους ανθρώπους δεν έχουν μελετηθεί. Δεν έχει παρατηρηθεί διαταραχή της γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με κεφεπίμη ή ενμεταζομπακτάμη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το EXBLIFEP έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η τροποποιημένη κατάσταση συνείδησης, η ζάλη, η σύγχυση ή οι ψευδαισθήσεις μπορεί να μεταβάλουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 4.9).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στη μελέτη Φάσης 3 ήταν αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) (4,8%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) (3,5%), διάρροια (2,9%) και φλεβίτιδα στη θέση έγχυσης (1,9%). Η σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της κολίτιδας από *Clostridioides difficile* εμφανίστηκε στο 0,2% (1/516).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μόνο με την κεφεπίμη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ή μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά ή/και εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών Φάσης 2 ή/και Φάσης 3 με την κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος, τη συχνότητα, τον προτιμώμενο όρο χρησιμοποιώντας την ορολογία MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος MedDRA (PT)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Διάρροια σχετιζόμενη με <i>Clostridioides difficile</i> (CDAD), καντιντίαση του στόματος ^a , λοίμωξη του κόλπου
	Σπάνιες	Λοίμωξη από <i>Candida</i> ^a
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Θετική δοκιμασία Coombs ^a
	Συχνές	Παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης ^a , παρατεταμένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης ^a , αναιμία ^a , ηωσινοφιλία ^a
	Όχι συχνές	Θρομβοπενία, λευκοπενία ^a , ουδετεροπενία ^a
	Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία ^b , αιμολυτική αναιμία ^b , ακοκκιοκυτταραιμία ^a
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση ^a , αγγειοοίδημα ^a , αλλεργική δερματίτιδα
	Μη γνωστές	Αναφυλακτική καταπληξία [shock] ^a
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μη γνωστές	Ψευδώς θετικό αποτέλεσμα γλυκόζης ούρων ^a
Ψυχιατρικές διαταραχές	Μη γνωστές	Συγχυτική κατάσταση ^a , ψευδαισθήσεις ^a
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
	Όχι συχνές	Ζάλη
	Σπάνιες	Ακούσιος μυϊκός σπασμός ^a , παραισθησία ^a , δυσγευσία
	Μη γνωστές	Κώμα ^a , εμβροντησία ^a , εγκεφαλοπάθεια ^a , τροποποιημένη κατάσταση συνείδησης ^a , μυόκλονος ^a
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Φλεβίτιδα στη θέση έγχυσης
	Σπάνιες	Αγγειοδιαστολή ^a
	Μη γνωστές	Αιμορραγία ^b ,
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Σπάνιες	Δύσπνοια ^a

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος MedDRA (PT)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια
	Όχι συχνές	Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, κολίτιδα, έμετος, ναυτία,
	Σπάνιες	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Ερύθημα, κνίδωση, κνησμός
	Μη γνωστές	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^β , σύνδρομο Stevens-Johnson ^β , πολύμορφο ερύθημα ^β
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
	Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια ^α , τοξική νεφροπάθεια ^β
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σπάνιες	Αιδοιοκολπικός κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Αντίδραση στη θέση έγχυσης, άλγος στη θέση ένεσης, φλεγμονή στη θέση ένεσης
	Όχι συχνές	Πυρεξία ^α , φλεγμονή στη θέση έγχυσης
	Σπάνιες	Ρίγος ^α
Διερευνήσεις	Συχνές	Αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση

^α: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μόνο με κεφεπίμη ως μονοθεραπεία.

^β: Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γενικά αποδεκτό ότι αποδίδονται σε άλλες ενώσεις της ίδιας τάξης (επιδράσεις τάξης).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια (διαταραχή της συνείδησης συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης, ψευδαισθήσεων, εμβροντησίας και κώματος), μυόκλονος και επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Διαχείριση

Τυχαιά υπερδοσολογία έχει συμβεί όταν χορηγήθηκαν μεγάλες δόσεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σε περίπτωση σοβαρής υπερδοσολογίας, ειδικά σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η αιμοκάθαρση θα βοηθήσει στην απομάκρυνση της κεφεπίμης και της ενμεταζομπακτάμης από το σώμα. Η περιτοναϊκή κάθαρση δεν έχει αξία στην περίπτωση αυτή (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, άλλα αντιβακτηριακά β-λακτάμης, κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς, κωδικός ATC: J01DE51

Μηχανισμός δράσης

Η κεφεπίμη ασκεί βακτηριοκτόνο δράση με την αναστολή της σύνθεσης πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος μετά από δέσμευση και αναστολή των πρωτεϊνών δέσμευσης πενικιλίνης (PBP). Η κεφεπίμη είναι γενικά σταθερή στην υδρόλυση από ένζυμα AmpC τάξης C και OXA-48 τάξης D.

Η ενμεταζομπακτάμη είναι ένας αναστολέας της σουλφονικής β-λακταμάσης του πενικιλανικού οξέος που σχετίζεται δομικά με την πενικιλίνη. Η ενμεταζομπακτάμη συνδέεται με τις β-λακταμάσες και αποτρέπει την υδρόλυση της κεφεπίμης. Είναι δραστική έναντι των ESBL τάξης A. Η ενμεταζομπακτάμη δεν αναστέλλει αξιόπιστα την KPC καρβαπενεμάση τάξης A και δεν αναστέλλει τις β-λακταμάσες τάξης B, τάξης C ή τάξης D.

Αντοχή

Οι μηχανισμοί βακτηριακής αντοχής που μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσουν την κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη περιλαμβάνουν μεταλλαγμένες ή επίκτητες PBP, μειωμένη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης και στα δύο συστατικά, ενεργητική εκροή και των δύο συστατικών και ένζυμα β-λακταμάσης αδρανή στην αναστολή από ενμεταζομπακτάμη και ικανά να υδρολύουν την κεφεπίμη.

Αντιβακτηριακή δράση σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες

Δεν έχει αποδειχθεί ανταγωνιστική δράση σε *in vitro* μελέτες συνδυασμού φαρμακευτικών προϊόντων με κεφεπίμη/ενμεταζομπακτάμη και αζιθρομυκίνη, αζιτρεονάμη, κλινδαμυκίνη, δαπτομυκίνη, δοξυκυκλίνη, γενταμυκίνη λεβοφλοξασίνη, λινεζολίδη, μετρονιδαζόλη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη ή βανκομυκίνη.

Όρια δοκιμής της ευαισθησίας

Τα ερμηνευτικά κριτήρια για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) της δοκιμής ευαισθησίας έχουν θεσπιστεί από την ευρωπαϊκή επιτροπή ελέγχου ευαισθησίας των μικροοργανισμών στα αντιμικροβιακά (EUCAST) για την κεφεπίμη/ενμεταζομπακτάμη και παρατίθενται εδώ: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η αντιμικροβιακή δράση της κεφεπίμης έχει δείχθει ότι συσχετίζεται καλύτερα με το ποσοστό του χρόνου του δοσολογικού μεσοδιαστήματος στο οποίο η συγκέντρωση της ελεύθερης δραστικής ουσίας ήταν πάνω από την MIC της κεφεπίμης/ενμεταζομπακτάμης (% fT >MIC). Για την ενμεταζομπακτάμη, ο δείκτης φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής (K-PD) είναι το ποσοστό

χρόνου του δοσολογικού μεσοδιαστήματος στο οποίο η συγκέντρωση της ελεύθερης δραστικής ουσίας ήταν πάνω από την κατώφλια συγκέντρωση (% fT >C_T).

Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι ειδικών παθογόνων

Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί σε κλινικές μελέτες έναντι των παθογόνων που αναφέρονται σε κάθε ένδειξη και τα οποία ήταν ευαίσθητα στην κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη *in vitro*.

Επιλεγμένες ουρολοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί:

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

Δεν έχει αποδειχθεί κλινική αποτελεσματικότητα έναντι των ακόλουθων παθογόνων που σχετίζονται με τις εγκεκριμένες ενδείξεις, αν και μελέτες *in vitro* υποδηλώνουν ότι θα μπορούσαν να είναι ευαίσθητοι στην κεφεπίμη και κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη απουσία επίκτητων μηχανισμών αντοχής.

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί:

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

Gram-θετικοί μικροοργανισμοί:

- *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος μόνο στην μεθικιλίνη)

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα ακόλουθα είδη δεν είναι ευαίσθητα στην κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη:

- *Enterococcus* spp.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το EXBLIFEP σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε Gram-αρνητικά βακτήρια (για τις στοχευμένες ενδείξεις «Θεραπεία επιλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (cUTI), συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας», «Θεραπεία της ενδονοσοκομειακής πνευμονίας (HAP), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (VAP)» και «Θεραπεία ασθενών με βακτηριαμία που συμβαίνει σε συνδυασμό με, ή υπάρχει υποψία ότι συνδέεται με, οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναφέρονται παραπάνω») (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση 2 g κεφεπίμης και 0,5 g ενμεταζομπακτάμης σε διάστημα 2 ωρών σε ασθενείς με cUTI κάθε 8 ώρες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) που

αξιολογήθηκαν την Ημέρα 1 και την Ημέρα 7 ήταν 87 – 100 mcg/ml και 17 – 20 mcg/ml για την κεφεπίμη και την ενμεταζομπακτάμη αντίστοιχα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη C_{max} και την AUC μεταξύ υγιών εθελοντών και ασθενών με cUTI στην πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση.

Κατανομή

Η κεφεπίμη και η ενμεταζομπακτάμη κατανέμονται καλά στα σωματικά υγρά και τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του βρογχικού βλεννογόνου. Με βάση την πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση, ο συνολικός όγκος κατανομής ήταν 16,9 L για την κεφεπίμη και 20,6 L για την ενμεταζομπακτάμη.

Η δέσμευση της κεφεπίμης με την πρωτεΐνη ορού είναι περίπου 20% και είναι ανεξάρτητη από την συγκέντρωση της κεφεπίμης στον ορό. Για την ενμεταζομπακτάμη η δέσμευση με τις πρωτεΐνες ορού είναι αμελητέα.

Μια μελέτη του υγρού της επιθηλιακής επένδυσης (ELF) σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η κεφεπίμη και η ενμεταζομπακτάμη έχουν παρόμοια διείσδυση στους πνεύμονες έως και 73% και 62% στις 8 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης, αντίστοιχα, με συντελεστή βιοκατανομής fAUC (ELF/πλάσμα) καθ' όλο το διάστημα χορήγησης δόσης των 8 ωρών ίσο με 47% για την κεφεπίμη και 46% για την ενμεταζομπακτάμη.

Βιομετασχηματισμός

Η κεφεπίμη μεταβολίζεται σε μικρή έκταση. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η N-μεθυλοπυρρολιδόνη (NMP), η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 7% της χορηγούμενης δόσης.

Η ενμεταζομπακτάμη υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό.

Αποβολή

Τόσο η κεφεπίμη όσο και η ενμεταζομπακτάμη απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών ως αμετάβλητες ουσίες.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της κεφεπίμης 2 g και της ενμεταζομπακτάμης 500 mg όταν χορηγούνται σε συνδυασμό σε ασθενείς με cUTI ήταν 2,7 ώρες και 2,6 ώρες, αντίστοιχα.

Η ανάκτηση στα ούρα αμετάβλητης κεφεπίμης αποτελεί το 85% της χορηγηθείσας δόσης. Για την ενμεταζομπακτάμη, περίπου το 90% της δόσης απεκκρίθηκε αμετάβλητη στα ούρα σε διάστημα 24 ωρών. Η μέση νεφρική κάθαρση για την ενμεταζομπακτάμη ήταν 5,4 L/ώ και η μέση συνολική κάθαρση ήταν 8,1 L/ώ.

Δεν υπάρχει συσσώρευση κεφεπίμης ή ενμεταζομπακτάμης μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις που χορηγούνται κάθε 8 ώρες για 7 ημέρες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου της δραστικής ουσίας στο πλάσμα (AUC) της κεφεπίμης και της ενμεταζομπακτάμης αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση σε όλο το δοσολογικό εύρος που μελετήθηκε (1 γραμμάριο έως 2 γραμμάρια για την κεφεπίμη και 0,6 γραμμάρια έως 4 γραμμάρια για την ενμεταζομπακτάμη) όταν χορηγήθηκε ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης έχει διερευνηθεί σε ηλικιωμένους (65 ετών και άνω) άνδρες και γυναίκες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των ενηλίκων, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν ελαφρώς μεγαλύτερος και η νεφρική κάθαρση χαμηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η προσαρμογή της δόσης είναι απαραίτητη για ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού για την ενμεταζομπακτάμη δεν κατέδειξε καμία κλινικά σημαντική αλλαγή στις ΦΚ παραμέτρους σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Για την κεφεπίμη, χωρίς προσαρμογή της δόσης, η AUC_{0inf} είναι περίπου 1,9 φορές, 3 φορές και 5 φορές υψηλότερη για άτομα με ήπια, μέτρια και βαριά νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 12 φορές υψηλότερη για άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση πριν από τη χορήγηση της κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Για την ενμεταζομπακτάμη, χωρίς προσαρμογή της δόσης, η AUC_{0inf} είναι περίπου 1,8 φορές, 3 φορές, 5 φορές υψηλότερη για άτομα με ήπια, μέτρια και βαριά νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 11 φορές υψηλότερη για άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση πριν από τη χορήγηση της κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Για να διατηρηθούν παρόμοιες συστηματικές εκθέσεις με εκείνες της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής σε εθελοντές αιμοκάθαρσης ($n=6$) μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 23,8 ώρες και 16,5 ώρες για την κεφεπίμη και την ενμεταζομπακτάμη, αντίστοιχα. Με την αιμοκάθαρση, η δόση θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.2). Η αιμοκάθαρση αύξησε τη συστηματική κάθαρση σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου όταν η αιμοκάθαρση πραγματοποιήθηκε μετά τη χορήγηση της δόσης (κάθαρση 2,1 L/ώ και 3,0 L/ώ για την κεφεπίμη και την ενμεταζομπακτάμη, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τις τιμές όταν η αιμοκάθαρση πραγματοποιήθηκε πριν από τη χορήγηση της δόσης (κάθαρση για την κεφεπίμη και την ενμεταζομπακτάμη 0,7 L/ώ και 0,8 L/ώ, αντίστοιχα).

Για την κεφεπίμη, ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 19 ώρες για συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση.

Αυξημένη νεφρική κάθαρση

Οι προσομοιώσεις με τη χρήση του μοντέλου ΦΚ πληθυσμού έδειξαν ότι οι ασθενείς με υπερ-φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης ($> 150 \text{ mL/min}$) είχαν 28% μείωση της συστηματικής έκθεσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (80-150 mL/min). Σε αυτόν τον πληθυσμό, βάσει φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών εκτιμήσεων, συνιστάται παράταση της διάρκειας της έγχυσης σε 4 ώρες για τη διατήρηση της κατάλληλης συστηματικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με χορήγηση εφάπαξ δόσης 1 g, η κινητική της κεφεπίμης παρέμεινε αμετάβλητη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η ενμεταζομπακτάμη υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό και έχει χαμηλή πιθανότητα μεταβολής της φαρμακοκινητικής παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης δεν έχει αξιολογηθεί ακόμη σε ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κεφεπίμη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα ή γονοτοξικότητας. Δεν πραγματοποιήθηκαν μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού καρκινογένεσης.

Ενμεταζομπακτάμη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, ή γονοτοξικότητας. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης με την ενμεταζομπακτάμη.

Γενική τοξικότητα

Παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενα ηπατικά ευρήματα όσον αφορά την συσσώρευση γλυκογόνου στα ηπατοκύτταρα συνοδευόμενη από αυξήσεις στο βάρος του ήπατος σε αρουραίους και από μονοκυτταρική κυστική εκφύλιση/νέκρωση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και ηπατικών ενζύμων σε σκύλους μετά από 28 ημέρες ενδοφλέβιας χορήγησης ενμεταζομπακτάμης ως μονοθεραπεία άπαξ ημερησίως.

Οι ηπατικές επιδράσεις που προκλήθηκαν από την ενμεταζομπακτάμη δεν άλλαξαν ούτε επιδεινώθηκαν όταν χορηγήθηκε μαζί με κεφεπίμη. Μετά από έως και 4 εβδομάδες (σε αρουραίους) και 13 εβδομάδες (σε σκύλους) ενδοφλέβιας χορήγησης άπαξ ημερησίως ενμεταζομπακτάμης και κεφεπίμης, παρατηρήθηκαν αντίστοιχες ανεπιθύμητες ηπατικές ενέργειες (τουλάχιστον μερικώς αναστρέψιμες) στα 250/500 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) και στα 200/400 mg/kg/ημέρα σε σκύλους (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Αυτές οι δόσεις έχουν ως αποτέλεσμα ένα περιθώριο έκθεσης 0,86 φορές σε αρουραίους και 2,8 φορές σε σκύλους σε σύγκριση με την έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Στα επίπεδα NOAEL των 125/250 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 50/100 mg/kg/ημέρα σε σκύλους, το περιθώριο έκθεσης στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση ήταν 0,57 φορές και 0,71 φορές, αντίστοιχα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Στην αναπαραγωγική τοξικότητα της ενμεταζομπακτάμης σε αρουραίους και κουνέλια, καταγράφηκε καθυστερημένη σκελετική οστεοποίηση (εντοπισμένη στο κρανίο) τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια. Αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση, χαμηλότερο μέσο βάρος εμβρύου και σκελετικές αλλαγές (στέρνο με συνοστεωμένα στερνικά τμήματα) καταγράφηκαν σε κουνέλια. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μαζί με τη μητρική τοξικότητα και σε κλινικά σχετικές δόσεις. Συνεπώς, το επίπεδο NOAEL για αρουραίους είναι 250 mg/kg/ημέρα και για κουνέλια είναι 50 mg/kg/ημέρα με περιθώριο έκθεσης στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση κατά 1,14 φορές και 1,10 φορές, αντίστοιχα.

Σε μια περι-μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε χαμηλότερο βάρος νεογνών, μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη πριν από τον απογαλακτισμό και μειωμένη κινητική δραστηριότητα σε λίγα αρσενικά κατά τη διάρκεια της φάσης ωρίμανσης στη γενιά F1. Δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες σε νεογνά που θανατώθηκαν την Ημέρα 4 μετά τον τοκετό, με εξαίρεση βλάβες στα οπίσθια άκρα (περιστροφή της πατούσας ή/και πρησμένη πατούσα), οι οποίες καταγράφηκαν σε 2 νεογνά από διαφορετικούς τοκετούς της γενιάς F2 στα 500 mg/kg/ημέρα. Το επίπεδο NOAEL για τη γενιά F1 ήταν 125 mg/kg/ημέρα και για τη μητρική τοξικότητα και την ανάπτυξη F2 250 mg/kg/ημέρα, με

περιθώριο έκθεσης στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση κατά 0,68 φορές και 1,14 φορές, αντίστοιχα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-αργινίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Υπάρχει φυσικοχημική ασυμβατότητα με τα ακόλουθα αντιβιοτικά: μετρονιδαζόλη, βανκομυκίνη, γενταμικίνη, θειική τομπραμυκίνη και θειική νετιλμικίνη. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη θεραπεία, οι εν λόγω παράγοντες πρέπει να χορηγούνται ξεχωριστά.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Το ανασυσταμένο φιαλίδιο πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω αμέσως.

Μετά την αραιώση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 6 ώρες στους 2°C έως 8°C και στη συνέχεια για 2 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 20 ml (διαφανές γυαλί τύπου 1) με ελαστικό πώμα (βρωμοβουτυλίου) και αποσπώμενη σφράγιση.

Συσκευασία των 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση και κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κατά την παρασκευή του διαλύματος έγχυσης πρέπει να ακολουθείται άσηπτη τεχνική.

Προετοιμασία των δόσεων

Η κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη είναι συμβατή με ενέσιμο σκεύασμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο σκεύασμα γλυκόζης 5% και συνδυασμό ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης και ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (που περιέχει 2,5% γλυκόζη και 0,45% χλωριούχο νάτριο).

Το EXBLIFEP διατίθεται ως ξηρή σκόνη σε φιαλίδιο μίας δόσης που πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από την ενδοφλέβια έγχυση, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Για να προετοιμάσετε την απαιτούμενη δόση για ενδοφλέβια έγχυση, πραγματοποιήστε ανασύσταση του φιαλιδίου όπως προσδιορίζεται στον **Πίνακα 3** παρακάτω:

1. Αναρροφήστε 10 mL από έναν ασκό έγχυσης των 250 mL (συμβατό ενέσιμο σκεύασμα) και πραγματοποιήστε ανασύσταση του φιαλιδίου της κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης.
2. Αναμίξτε απαλά για να διαλυθεί. Το ανασυσταθέν σκεύασμα κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης θα έχει κατά προσέγγιση συγκέντρωση κεφεπίμης 0,20 g/mL και κατά προσέγγιση συγκέντρωση ενμεταζομπακτάμης 0,05 g/mL. Ο τελικός όγκος είναι περίπου 10 mL.

ΠΡΟΣΟΧΗ: ΤΟ ΑΝΑΣΥΣΤΑΘΕΝ ΔΙΑΛΥΜΑ ΔΕΝ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΑΜΕΣΗ ΕΝΕΣΗ.

Το ανασυσταθέν σκεύασμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω, **αμέσως**, σε έναν ασκό έγχυσης των 250 mL (συμβατό ενέσιμο σκεύασμα) πριν από την ενδοφλέβια έγχυση. Για να αραιώσετε το ανασυσταθέν σκεύασμα, αναρροφήστε το πλήρες ή μερικώς ανασυσταθέν περιεχόμενο του φιαλιδίου και προσθέστε το ξανά στον ασκό έγχυσης σύμφωνα με τον **Πίνακα 3** παρακάτω.

3. Η ενδοφλέβια έγχυση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 8 ωρών, εάν φυλάσσεται σε συνθήκες ψύξης (δηλ. στους 2°C έως 8°C, όπου έχει ψυχθεί για λιγότερο από 6 ώρες, προτού παραμείνει για να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια χορηγηθεί σε θερμοκρασία δωματίου σε διάστημα 2 ή 4 ωρών).

Πίνακας 3: Παρασκευή δόσεων κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης

Δόση κεφεπίμης/ενμεταζομπακτάμης	Αριθμός φιαλιδίων για ανασύσταση	Όγκος προς αναρρόφηση από κάθε ανασυσταμένο φιαλίδιο για περαιτέρω αραιώση	Τελικός όγκος ασκού έγχυσης
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Ολόκληρο το περιεχόμενο (περίπου 10 mL)	250 mL
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 mL (απορρίψτε το αχρησιμοποίητο τμήμα)	245 mL
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 mL (απορρίψτε το αχρησιμοποίητο τμήμα)	242,5 mL

Επιθεωρήστε το φιαλίδιο πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εάν το σκεύασμα είναι απαλλαγμένο από σωματίδια. Να χρησιμοποιείτε μόνο διαυγή διαλύματα.

Όπως και άλλες κεφαλοσπορίνες, τα διαλύματα κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης μπορούν να αναπτύξουν ένα κίτρινο έως πορτοκαλί χρώμα, ανάλογα με τις συνθήκες αποθήκευσης. Ωστόσο, αυτό δεν έχει αρνητική επίδραση στη δράση του προϊόντος.

Το παρασκευασμένο σκεύασμα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1794/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EXBLIFER 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
κεφερίμη/ενμεταζομπακτάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική κεφερίμη που ισοδυναμεί με 2 g κεφερίμη και
0,5 g ενμεταζομπακτάμη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-αργινίνη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση και την αραίωση.

Για μία μόνο χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1794/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EXBLIFER 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα
κεφερίμη/ενμεταζομπακτάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική κεφερίμη που ισοδυναμεί με 2 g κεφερίμη και 0,5 g ενμεταζομπακτάμη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-αργινίνη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για IV χρήση μετά την ανασύσταση και την αραιώση.

Για μία μόνο χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Advanz Pharma Limited
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1794/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

EXBLIFEP 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση κεφεπίμη/ενμεταζομπακτάμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το EXBLIFEP και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το EXBLIFEP
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το EXBLIFEP
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το EXBLIFEP
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το EXBLIFEP και ποια είναι η χρήση του

Το EXBLIFEP είναι ένα αντιβιοτικό. Περιέχει δύο δραστικές ουσίες:

- κεφεπίμη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα αντιβιοτικών που ονομάζονται κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς και μπορεί να σκοτώσει ορισμένα βακτήρια.
- ενμεταζομπακτάμη, η οποία αναστέλλει τη δράση των ενζύμων που ονομάζονται β-λακταμάσες. Αυτά τα ένζυμα καθιστούν τα βακτήρια ανθεκτικά στην κεφεπίμη διασπώντας το αντιβιοτικό πριν μπορέσει να δράσει. Αναστέλλοντας τη δράση των β-λακταμασών, η ενμεταζομπακτάμη καθιστά την κεφεπίμη πιο δραστική στη θανάτωση των βακτηρίων.

Το EXBLIFEP χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- επιπλεγμένων (σοβαρές) λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (της ουροδόχου κύστης και των νεφρών)
- ορισμένων τύπων πνευμονίας (λοιμώξης των πνευμόνων) που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο

Το Exblifer χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της βακτηριαιμίας (παρουσία βακτηρίων στο αίμα) που οφείλεται σε, ή ενδεχομένως οφείλεται σε, οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναφέρονται παραπάνω.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το EXBLIFEP

Μην χρησιμοποιήσετε το EXBLIFEP

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κεφεπίμη, στην ενμεταζομπακτάμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στις κεφαλοσπορίνες, οι οποίες είναι αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση ενός ευρέος φάσματος λοιμώξεων.

- εάν είχατε σοβαρή αλλεργική αντίδραση (π.χ. σοβαρό ξεφλούδισμα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου, των χεριών, των ποδιών, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού ή δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή) στα λεγόμενα αντιβιοτικά β-λακτάμης (αντιβιοτικά όπως πενικιλίνες, καρβαπενέμες ή μονοβακτάμες).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας **πριν** χρησιμοποιήσετε το EXBLIFEP:

- σε περίπτωση αλλεργίας στις κεφαλοσπορίνες, τις πενικιλίνες ή σε άλλα αντιβιοτικά (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Exblifer»)
- εάν έχετε ή είχατε άσθμα ή είστε ευαίσθητοι σε αλλεργικές αντιδράσεις. Ο γιατρός σας θα ελέγξει για τυχόν ενδείξεις αλλεργιών την πρώτη φορά που θα σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4).
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτού του φαρμάκου.
- εάν έχετε προγραμματίσει τυχόν επερχόμενες εξετάσεις αίματος ή ούρων. Αυτό το φάρμακο μπορεί να μεταβάλλει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων (βλ. παράγραφο 4).

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας **ενώ** χρησιμοποιήσετε το EXBLIFEP:

- εάν αναπτύξετε σοβαρή και επίμονη διάρροια κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη θεραπεία. Αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη φλεγμονής του παχέος εντέρου και χρειάζεται επείγουσα ιατρική παρέμβαση.
- εάν υποψιάζεστε ότι έχετε αναπτύξει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χρήσης του EXBLIFEP. Αυτό μπορεί να προκληθεί από μικροοργανισμούς που δεν είναι ευαίσθητοι στην κεφεπίμη και μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη θεραπεία με EXBLIFEP.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και EXBLIFEP

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε τα ακόλουθα:

- άλλα αντιβιοτικά, ιδίως αμινογλυκοσίδες (όπως η γενταμικίνη) ή «δισκία νερού» (διουρητικά, όπως η φουροσεμίδη). Εάν χρησιμοποιείτε αυτά τα φάρμακα, η νεφρική σας λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της πήξης του αίματος (κουμαρινικά αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη). Η επίδρασή τους μπορεί να είναι μεγαλύτερη όταν παίρνετε EXBLIFEP.
- ορισμένοι τύποι αντιβιοτικών (βακτηριοστατικά αντιβιοτικά). Αυτά μπορούν να επηρεάσουν το πόσο καλά δρα το EXBLIFEP.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει εάν πρέπει να λάβετε EXBLIFEP κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το EXBLIFEP μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει εάν πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή να απέχετε από τη θεραπεία με EXBLIFEP, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να μην αισθανέστε πλέον ζάλη.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το EXBLIFEP

Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας θα σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο ως έγχυση (στάγδην) σε μια φλέβα (απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος). Ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης που έχετε και τη νεφρική σας λειτουργία, η έγχυση θα πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια δύο ή τεσσάρων ωρών.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα φιαλίδιο (2 g κεφεπίμη και 0,5 g ενμεταζομπακτάμη) κάθε 8 ώρες.

Η θεραπεία συνήθως διαρκεί μεταξύ 7 και 14 ημερών, ανάλογα με τη βαρύτητα και τη θέση της λοίμωξης καθώς και τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία.

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση ή να αλλάξει τη συχνότητα χορήγησης του EXBLIFEP (βλ. παράγραφο 2: Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση EXBLIFEP από την κανονική

Δεδομένου ότι αυτό το προϊόν χορηγείται από γιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα EXBLIFEP. Ωστόσο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το EXBLIFEP

Εάν πιστεύετε ότι δεν έχετε λάβει μια δόση EXBLIFEP, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή άλλο επαγγελματία υγείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες, ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα

- αναφυλακτική (αλλεργική) αντίδραση και αγγειοοίδημα. Αυτή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να είναι αιφνίδιο πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας σας, σοβαρό εξάνθημα και προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής.

Μη γνωστές: η συχνότητα τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Εξαιρετικά έντονες και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Η ανεπιθύμητη αντίδραση του δέρματος μπορεί να εμφανιστεί ως εξανθήματα με ή χωρίς φουσκάλες. Ερεθισμός του δέρματος, πληγές ή πρήξιμο στο στόμα, τον λαιμό, τα μάτια, τη μύτη και γύρω από τα γεννητικά όργανα και μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα πυρετού και γρίπης. Τα δερματικά εξανθήματα μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρές εκτεταμένες δερματικές βλάβες (απολέπιση της επιδερμίδας και των επιφανειακών βλεννογόνων) με απειλητικές για τη ζωή συνέπειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν μετά τη θεραπεία με EXBLIFEP περιλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται παρακάτω.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται στις αιματολογικές εξετάσεις:

- Θετική δοκιμασία Coombs (εξέταση του αίματος για αντισώματα που προσβάλλουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια του σώματός σας)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- φλεβίτιδα στο σημείο της έγχυσης (φλεγμονή στο σημείο της έγχυσης που προκαλεί πόνο, πρήξιμο και ερυθρότητα κατά μήκος μιας φλέβας)
- αντίδραση, πόνος και φλεγμονή στο σημείο της έγχυσης
- διάρροια
- δερματικό εξάνθημα
- πονοκέφαλος

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται στις αιματολογικές εξετάσεις:

- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης (μια ουσία που παράγεται από το ήπαρ) στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης (ένα ένζυμο που βοηθά τον οργανισμό να αφομοιώσει τους υδατάνθρακες) στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα λιπάσης (ένα ένζυμο που βοηθά τον οργανισμό να αφομοιώσει το λίπος) στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (ένας δείκτης που υποδεικνύει βλάβη των κυττάρων και των ιστών στον οργανισμό) στο αίμα
- αλλαγές στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (*ηωσινοφιλία*)
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναιμία*)
- καθυστερημένη πήξη του αίματος (αυξημένος χρόνος για την πήξη του αίματος)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Διάρροια σχετιζόμενη με *Clostridioides difficile* (CDAD), επώδυνη, σοβαρή διάρροια που προκαλείται από ένα βακτήριο που ονομάζεται *Clostridioides difficile*
- μυκητιασική λοίμωξη στο στόμα
- κολπική λοίμωξη
- φλεγμονή του παχέος εντέρου που προκαλεί διάρροια, συνήθως με αίμα και βλέννα
- ζάλη, ναυτία, έμετος
- κοκκίνισμα του δέρματος, κνίδωση, φαγούρα
- πυρετός
- λοίμωξη στη θέση έγχυσης

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται στις αιματολογικές εξετάσεις:

- χαμηλά επίπεδα ορισμένων κυττάρων του αίματος (*λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία*)
- αυξημένα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης (μέτρα που υποδεικνύουν μειωμένη νεφρική λειτουργία) στο αίμα

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα

- λαχάνιασμα
- κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα
- μυκητιασική λοίμωξη
- σπασμοί (κρίσεις)
- παραμόρφωση της αίσθησης της γεύσης
- αίσθηση τσιμπήματος ή μούδιασματος στο δέρμα, μυρμηκίαση
- φαγούρα μέσα και γύρω από την κολπική περιοχή
- αλλεργική δερματίτιδα
- ρίγος

- διαστολή των αιμοφόρων αγγείων στον οργανισμό

Μη γνωστές: η συχνότητα τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- κώμα
- μειωμένη συνείδηση
- εγκεφαλοπάθεια (μια διαταραχή του εγκεφάλου που προκαλείται από επιβλαβή ουσία ή λοίμωξη)
- μεταβληθείσα κατάσταση συνείδησης
- μυϊκές σπασμωδικές κινήσεις
- σύγχυση, ψευδαισθήσεις
- ψευδώς θετικές εξετάσεις γλυκόζης στα ούρα
- νεφρικά προβλήματα (ανεπάρκεια ή οποιεσδήποτε άλλες δομικές αλλαγές ή δυσλειτουργία)
- αιμάτωση
- πολύμορφο ερύθημα [δερματικό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να έχει φουσκάλες και μοιάζει με μικρούς στόχους (κεντρική σκούρα κηλίδα που περιβάλλεται από μια πιο ανοιχτόχρωμη περιοχή, με ένα σκούρο δακτύλιο γύρω από την άκρη)].

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται στις αιματολογικές εξετάσεις:

- πολύ χαμηλά επίπεδα κοκκιοκυττάρων, ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων (*ακοκκιοκυτταραιμία*)
- τα ερυθρά αιμοσφαίρια καταστρέφονται πολύ γρήγορα (*αιμολυτική αναιμία*)
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων που προκαλούνται από την αδυναμία του μυελού των οστών σας να παράγει αρκετά νέα κύτταρα (*απλαστική αναιμία*)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.^{*} Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το EXBLIFEP

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κλειστά φιαλίδια: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την ανασύσταση και την αραίωση: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C – 8 °C) για όχι περισσότερο από 6 ώρες πριν από τη χρήση.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το EXBLIFEP

- Οι δραστικές ουσίες είναι η κεφεπίμη και η ενμεταζομπακτάμη.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική κεφεπίμη που ισοδυναμεί με 2 g κεφεπίμη και 0,5 g ενμεταζομπακτάμη.
- Το άλλο συστατικό είναι η L-αργινίνη.

Εμφάνιση του EXBLIFEP και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το EXBLIFEP είναι μια λευκή έως κιτρινωπή κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα) που διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο των 20 mL με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και αποσπώμενη σφράγιση.

Συσκευασία των 10 φιαλιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία του διαλύματος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση και κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κατά την παρασκευή του διαλύματος έγχυσης πρέπει να ακολουθείται άσηπτη τεχνική.

Προετοιμασία των δόσεων

Η κεφεπίμη-ενμεταζομπακτάμη είναι συμβατή με ενέσιμο σκεύασμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), ενέσιμο σκεύασμα γλυκόζης 5% και συνδυασμό ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης και ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (που περιέχει 2,5% γλυκόζη και 0,45% χλωριούχο νάτριο).

Το EXBLIFEP διατίθεται ως ξηρή σκόνη σε φιαλίδιο μίας δόσης που πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από την ενδοφλέβια έγχυση, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Για να προετοιμάσετε την απαιτούμενη δόση για ενδοφλέβια έγχυση, πραγματοποιήστε ανασύσταση του φιαλιδίου όπως προσδιορίζεται στον **Πίνακα 1** παρακάτω:

1. Αναρροφήστε 10 mL από έναν ασκό έγχυσης των 250 mL (συμβατό ενέσιμο σκεύασμα) και πραγματοποιήστε ανασύσταση του φιαλιδίου της κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης.
2. Αναμίξτε απαλά για να διαλυθεί. Το ανασυσταθέν σκεύασμα κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης θα έχει κατά προσέγγιση συγκέντρωση κεφεπίμης 0,20 g/mL και κατά προσέγγιση συγκέντρωση ενμεταζομπακτάμης 0,05 g/mL. Ο τελικός όγκος είναι περίπου 10 mL.
ΠΡΟΣΟΧΗ: ΤΟ ΑΝΑΣΥΣΤΑΘΕΝ ΔΙΑΛΥΜΑ ΔΕΝ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΑΜΕΣΗ ΕΝΕΣΗ.

Το ανασυσταθέν σκεύασμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω, **αμέσως**, σε έναν ασκό έγχυσης των 250 mL (συμβατό ενέσιμο σκεύασμα) πριν από την ενδοφλέβια έγχυση. Για να αραιώσετε το ανασυσταθέν σκεύασμα, αναρροφήστε το πλήρως ή μερικώς ανασυσταθέν περιεχόμενο του φιαλιδίου και προσθέστε το ξανά στον ασκό έγχυσης σύμφωνα με τον **Πίνακα 1** παρακάτω.

3. Η ενδοφλέβια έγχυση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 8 ωρών, εάν φυλάσσεται σε συνθήκες ψύξης (δηλ. στους 2°C έως 8°C, όπου έχει ψυχθεί για λιγότερο από 6 ώρες πριν αφεθεί για να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια να χορηγηθεί σε θερμοκρασία δωματίου σε διάστημα 2 ή 4 ωρών).

Πίνακας 1: Παρασκευή δόσεων κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης

Δόση κεφεπίμης/ενμεταζομπακτάμης	Αριθμός φιαλιδίων για ανασύσταση	Όγκος προς αναρρόφηση από κάθε ανασυσταμένο φιαλίδιο για περαιτέρω αραιώση	Τελικός όγκος ασκού έγχυσης
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Ολόκληρο το περιεχόμενο (περίπου 10 mL)	250 mL
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 mL (απορρίψτε το αχρησιμοποίητο τμήμα)	245 mL
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 mL (απορρίψτε το αχρησιμοποίητο τμήμα)	242,5 mL

Επιθεωρήστε το φιαλίδιο πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο εάν το σκεύασμα είναι απαλλαγμένο από σωματίδια. Να χρησιμοποιείτε μόνο διαυγή διαλύματα.

Όπως και άλλες κεφαλοσπορίνες, τα διαλύματα κεφεπίμης-ενμεταζομπακτάμης μπορούν να αναπτύξουν ένα κίτρινο έως πορτοκαλί χρώμα, ανάλογα με τις συνθήκες αποθήκευσης. Ωστόσο, αυτό δεν έχει αρνητική επίδραση στη δράση του προϊόντος.

Το παρασκευασμένο σκεύασμα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.