

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EXBLIFEP 2 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ~~iga~~ viaal sisaldab tsefepiimdiveisinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 2 g tsefepiimile, ja 0,5 g enmetasobaktaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (~~kontsentradi pulber~~).

Valge kuni kollakas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

EXBLIFEP on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

- Kuseteede tüsistunud infektsioonid , sealhulgas põelonefriit
- Haiglatekkeline pneumoonia , sealhulgas ventilaatorpneumoonia

Mis tahes ülalnimetatud infektsiooniga seoses esineva või kahtlustatava baktereemiaga patsientide ravi.

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid .

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kuseteede tüsistunud infektsioonide (*complicated urinary tract infections*, cUTI), sealhulgas põelonefriidi korral on normaalse neerufunktsiooniga patsientidele soovitatav annus 2 g / 0,5 g tsefepiimi/enmetasobaktaami iga 8 tunni järel, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 2 tunni jooksul.

Suurenenud neerukliirensiga (eGFR > 150 ml/min) patsientidel on soovitatav infusiooni pikendada 4 tunnini (vt lõik 5.2).

Haiglatekkelise pneumoonia (*hospital-acquired pneumonia*, HAP), sealhulgas ventilaatorpneumoonia (*ventilator associated pneumonia*, VAP) korral on normaalse neerufunktsiooniga patsientidele soovitatav annus 2 g / 0,5 g tsefepiimi/enmetasobaktaami iga 8 tunni järel, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 4 tunni jooksul.

Tavaline ravi kestus on 7 kuni 10 päeva. Üldiselt ei kesta manustamine vähem kui 7 päeva ja rohkem kui 14 päeva. Baktereemiaga patsientidel võib osutuda vajalikuks kuni 14-päevane ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakate puhul ei ole ainult vanusest lähtuv annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav neerukahjustusega patsientidel, kelle absoluutne hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) on alla 60 ml/min (vt lõik 5.2). Soovitatav annus erineva neerufunktsiooni määraga patsientidele on esitatud tabelis 1.

Pidevat neeruasendusravi (*continuous renal replacement therapy*, CRRT) saavad patsiendid vajavad suuremat annust kui hemodialüüsi saavad patsiendid. Pidevat neeruasendusravi saavate patsientide puhul tuleb annust kohandada vastavalt CRRT kliirensile (CL_{CRRT} , ml/min).

Muutuva neerufunktsiooniga patsientidel tuleb seerumi kreatiniini kontsentratsiooni ja eGFR-i jälgida vähemalt iga päev ning EXBLIFEP-i annust vastavalt kohandada.

Haiglatekkelise pneumooniaga (HAP), sealhulgas ventilaatorpneumooniaga (VAP) patsientidel peab infusiooniaeg olema 4 tundi, seda olenemata neerukahjustuse staatusest.

Tabel 1. EXBLIFEP-i soovitatav annus neerukahjustusega patsientidele

Absoluutne eGFR (ml/min)	EXBLIFEP-i (tsefepiimi ja enmetasobaktaami) soovitatav annustamisskeem	Annustami sintervall
Kerge (60 kuni < 90)	2 g tsefepiimi ja 0,5 g enmetasobaktaami	Iga 8 tunni järel
Mõõdukas (30 kuni < 60)	1 g tsefepiimi ja 0,25 g enmetasobaktaami	Iga 8 tunni järel
Raske (15 kuni < 30)	1 g tsefepiimi ja 0,25 g enmetasobaktaami	Iga 12 tunni järel
Lõppstaadiumis neeruhaigus (< 15)	1 g tsefepiimi ja 0,25 g enmetasobaktaami	Iga 24 tunni järel
Hemodialüüsi vajavad patsiendid	1 g tsefepiimi ja 0,25 g enmetasobaktaami küllastusannus esimesel ravipäeval ning järgnevalt 0,5 g tsefepiimi ja 0,125 g enmetasobaktaami (iga 24 tunni järel, kuid hemodialüüsipäevadel pärast hemodialüüsi seanssi)	Iga 24 tunni järel
Pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi (<i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i> , CAPD) saavad patsiendid	2 g tsefepiimi ja 0,5 g enmetasobaktaami	Iga 48 tunni järel

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmeid ei ole.

Manustamisviis

EXBLIFEP-i manustatakse intravenoosse infusioonina.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhiseid enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ülitundlikkus mis tahes tsefalosporiinide rühma kuuluva antibakteriaalse aine suhtes.
- Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mis tahes muud tüüpi beetalaktaamide rühma kuuluva antibakteriaalse aine (nt penitsilliinid, karbapeneemid või monobaktaamid) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Tsefepiimi ja tsefepiimi-enmetasobaktaami kasutamisel on esinenud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid ülitundlikkusreaktsioone (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsiendid, kellel on esinenud ülitundlikkust teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes, võivad olla ülitundlikud ka tsefepiimi-enmetasobaktaami suhtes. Enne ravi alustamist tuleb hoolikalt uurida, kas patsiendil on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone beetalaktaamantibiootikumide suhtes (vt lõik 4.3).

Tsefepiimi-enmetasobaktaami tuleb manustada ettevaatusega neile patsientidele, kellel on anamneesis astma või allergiline diatees.

Patsienti tuleb esimese manustamise ajal hoolikalt jälgida. Allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi viivitamatult katkestada ja võtta kasutusele piisavad erakorralised meetmed.

Neerukahjustusega patsiendid

Annust tuleb kohandada neil neerukahjustusega patsientidel, kelle absoluutne eGFR on alla 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Kui neerukahjustusega patsientidel ei ole annust vähendatud, siis on tsefepiimi/enmetasobaktaami kasutamisel esinenud pöörduvat entsefalopaatiat (teadvusehäired, sealhulgas segasus, hallutsinatsioonid, stuupor ja kooma), müokloonust, krampihooge (sealhulgas mittekonvulsivset epileptilist staatust) ja/või neerupuudulikkust. Mõnel juhul on neerukahjustusega patsientidel hoolimata annuse kohandamisest esinenud neurotoksilisust.

Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida, kui tsefepiimi-enmetasobaktaamiga samaaegselt manustatakse nefrotoksilise toimega ravimeid, nagu aminoglükosiidid ja tugevatoimelised diureetikumid.

Clostridioides difficile-ga seotud kõhulahtisus (CDAD)

Tsefepiimi-enmetasobaktaami kasutamisel on teatatud CDAD-ist (*Clostridioides difficile* associated *diarrhoea*), mille raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmava koliidini. CDAD-i võimalusega tuleb arvestada nende patsientide puhul, kellel esineb kõhulahtisus tsefepiimi-enmetasobaktaami manustamise ajal või järel. Kaaluda tuleks tsefepiimi-enmetasobaktaamiga ravi katkestamist ja toetavate meetmete kasutamist koos spetsiifilise ravi manustamisega *C. difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi anda.

Mittetundlikud organismid

Tsefepiimi-enmetasobaktaami kasutamine võib põhjustada mittetundlike organismide liigset kasvu, mistõttu võib olla vaja ravi katkestada või võtta muid sobivaid meetmeid.

Eakad

Annuse kohandamine vastavalt vanusele ei ole vajalik. Eakatel on suurema tõenäosusega vähenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb annuse valimisel olla ettevaatlik, samuti on soovitatav jälgida neerutalitlust.

Kliiniliste andmete piirangud

Haiglatekkeline pneumoonia, sealhulgas ventilaatorpneumoonia

Tsefepiimi-enmetasobaktaami kasutamine haiglatekkelise pneumooniaga, sealhulgas ventilaatorpneumooniaga patsientide raviks, põhineb ainult tsefepiimi kasutamise kogemusel ja tsefepiimi-enmetasobaktaami farmakokineetilistel-farmakodünaamilistel analüüsidel.

Antibakteriaalse toimespektri piirangud

Tsefepiimil on vähene või puuduv toime enamike grampositiivsete organismide ja anaeroobide vastu (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Kui on teada või kahtlustatakse, et need patogeendid soodustavad nakkusprotsessi, tuleb kasutada täiendavaid antibakteriaalseid aineid.

Enmetasobaktaami inhibeeriv spekter hõlmab A-klassi laiendatud spektriga β -laktamaase (*extended spectrum β -lactamases*, ESBLs). Enmetasobaktaam ei inhibeeri usaldusväärsel määral A-klassi karbapenemaasi *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaasi (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC) ega inhibeeri B-, C- ega D-klassi beetalaktamaase. Tsefepiim on üldiselt stabiilne C-klassi AmpC ja D-klassi OXA-48 ensüümide hüdrolüüsi suhtes (vt lõik 5.1).

Seroloogiliste analüüside segamine

Tsefepiimi-enmetasobaktaamiga ravi ajal võib ilmned positiivne otsene või kaudne Coombsi test ilma hemolüüsi tunnusteta, nagu on täheldatud tsefepiimiini korral.

Tsefalosporiinantibiootikumid võivad põhjustada valepositiivse reaktsiooni glükoosi sisaldusele uriinis vase redutseerimise testidega (Benedicti või Fehlingi lahusega või Clinitest tablettidega), kuid mitte ensüümipõhiste glükosuuria testidega (glükoosi oksüdaas). Seetõttu on soovitatav kasutada ensümaatilistel glükoosi oksüdaasi reaktsioonidel põhinevaid glükoositeste.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi koostoimeuuringuid ei ole enmetasobaktaamiga läbi viidud.

Siiski, võttes arvesse *in vitro* uuringuid ja eliminatsiooni teid, on enmetasobaktaami farmakokineetilise koostoime potentsiaal väike.

Samaaegne ravi bakteriostaatiliste antibiootikumidega võib mõjutada beetalaktamaantibiootikumide toimet. Tsefalosporiinantibiootikumid võivad tugevdada kumariin-antikoagulantide toimet, nagu on näha tsefepiimi puhul.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Enmetasobaktaami kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole andmeid.

Loomkatsed näitavad enmetasobaktaami asjakohase kliinilise ekspositsiooni korral reproduktiivtoksilisust, kuid teratogeensuse tunnuseid ei esine (vt lõik 5.3). Enmetasobaktaami tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui see on selgelt näidustatud, ja ainult siis, kui kasu emale kaalub üles riskid lapsele.

Imetamine

Füüsikalise-keemilised andmed viitavad tsefepiimi-enmetasobaktaami eritumisele inimese rinnapiima ning on näidatud tsefepiimi-enmetasobaktaami eritumist rottide rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine tsefepiimi-enmetasobaktaamiga tuleb otsustada, arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Tsefepiimi ja enmetasobaktaami toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Tsefepiimi või enmetasobaktaamiga ravitud isastel ja emastel rottidel ei ole fertiilsuse halvenemist täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

EXBLIFEP omab mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Võimalikud kõrvaltoimed, nagu teadvusehäired, pearinglus, segasus või hallutsinatsioonid, võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 4.9).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis 3. faasi uuringus esinesid, olid alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus (4,8%), aspartaatinotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus (3,5%), kõhulahtisus (2,9%) ja infusioonikoha flebiit (1,9%). *Clostridioides difficile* koliidi tõsine kõrvaltoime esines 0,2%-l (1/516).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud ainult tsefepiimi kasutamisel kliiniliste uuringute või turustamisjärgse järelevalve käigus ja/või on need tuvastatud tsefepiimi-enmetasobaktaami 2. ja/või 3. faasi uuringutes.

Kõrvaltoimed on liigitatud organsüsteemi klassi, esinemissageduse ja eelistatud termini järgi, kasutades MedDRA terminoloogiat. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemi klasside järgi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	MedDRA eelistatud termin (ingl preferred term, PT)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Aeg-ajalt	<i>Clostridioides difficile</i> 'ga seotud kõhulahtisus (CDAD), suu kandidiaas ^a , tupeinfektsioon
	Harv	<i>Candida</i> infektsioon ^a

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	MedDRA eelistatud termin (ingl preferred term, PT)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Positiivne Coombsi test ^a
	Sage	Protrombiini aja pikenemine ^a , osaline tromboplastiini aja pikenemine ^a , aneemia ^a , eosinofiilia ^a
	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia ^a , neutropeenia ^a
	Teadmata	Aplastiline aneemia ^b , hemolüütiline aneemia ^b , agranulotsütoos ^a
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Harv	Anafülaktiline reaktsioon ^a , angioödeem ^a , allergiline dermatiit
	Teadmata	Anafülaktiline šokk ^a
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata	Valepositiivne uriini glükoosisisaldus ^a
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Teadmata	Segadusseisund ^a , hallutsinatsioonid ^a
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Harv	Krambid ^a , paresteesia ^a , maitsehäired
	Teadmata	Kooma ^a , stuupor ^a , entsefalopaatia ^a , muutunud teadvuse seisund ^a , müokloonus ^a
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage	Infusioonikoha flebiit
	Harv	Vasodilatatsioon ^a
	Teadmata	Verejooks ^b ,
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Harv	Hingeldus ^a
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhulahtisus
	Aeg-ajalt	Pseudomembranoosne koliit, koliit, oksendamine, iiveldus,
	Harv	Kõhuvalu, kõhukinnisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinitaseme suurenemine, Leeliselise fosfataasi aktiivsuse tõus
<i>Naha ja nahaaluse koe kahjustused</i>	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Erüteem, urtikaaria, sügelus
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs ^b , Stevensi-Johnsoni sündroom ^b , multiformne erüteem ^b
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Suurenenud vere ureasisaldus, suurenenud kreatiniinisaldus veres
	Teadmata	Neerupuudulikkus ^a , toksiline nefropaatia ^b

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	MedDRA eelistatud termin (ingl preferred term, PT)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Vulvovaginaalne sügelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Infusioonikoha reaktsioon, süstekoha valu, süstekoha põletik
	Aeg-ajalt	Püreksia ^a , infusioonikoha põletik
	Harv	Külmavärinad ^a
Uuringud	Sage	Amülaasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine

^a: Ainult tsefepiimi kasutamisel teatatud kõrvaltoimed.

^b: Kõrvaltoimed, mida üldiselt peetakse selle klassi teiste ühenditega seostatavaks (klassi mõjud).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise sümptomid hõlmavad pöörduvat entsefalopaatiat (teadvusehäired, sealhulgas segasus, hallutsinatsioonid, stuupor ja kooma), müokloonust ja krambihooget (vt lõik 4.8).

Ohjamine

Juhuslik üleannustamine on toimunud, kui neerufunktsiooni häirega patsientidele manustati suuri annuseid (vt lõigud 4.2 ja 4.4)

Raske üleannustamise korral, eriti neerufunktsiooni häirega patsientidel, aitab hemodialüüs tsefepiimi ja enmetasobaktaami organismist eemaldada; peritoneaaldialüüsist ei ole kasu (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teised beetalaktaamantibiootikumid, neljanda põlvkonna tsefalosporiinid ATC-kood: J01DE51

Toimemehhanism

Tsefepiim avaldab bakteritsiidset toimet, inhibeerides rakuseina peptidoglükaani sünteesi penitsilliini siduvate valkudega (*penicillin-binding proteins*, PBP) seondumise ja nende inhibeerimise tulemusena. Tsefepiim on üldiselt stabiilne C-klassi AmpC ja D-klassi OXA-48 ensüümide hüdroolüüsi suhtes.

Enmetasobaktaam on penitsillaanhappe sulfoon-beeta-laktamaasi inhibiitor, mis on struktuurselt sarnane penitsilliiniga. Enmetasobaktaam seondub β-laktamaasidega ja takistab tsefepiimi hüdroolüüsi. See on aktiivne A-klassi ESBL-ide vastu. Enmetasobaktaam ei inhibeeri usaldusväärsel määral A-klassi karbapenemaasi KPC-d ega inhibeeri B-, C- ega D-klassi beetalaktamaase.

Resistentsus

Bakterite resistentsuse mehhanismid, mis võivad potentsiaalselt mõjutada tsefepiimi-enmetasobaktaami, hõlmavad mutantseid või omandatud PBP-sid, kummagi ühendi välismembraani läbilaskvuse vähenemist, kummagi ühendi aktiivset väljavoolu ja β -laktamaas-ensüüme, mis on vastupidavad enmetasobaktaami inhibeerimisele ning on võimelised hüdrolüüsima tsefepiimi.

Antibakteriaalne toime kombinatsioonis teiste ainetega

In vitro ravimite kombinatsiooni uuringutes tsefepiimi-enmetasobaktaami ja asitromütsiini, astreonaami, klindamütsiini, daptomütsiini, doksütsükliini, gentamütsiini, levofloksatsiini, linesoliidi, metronidasooli, trimetoprim-sulfametoksasooli või vankomütsiiniga ei ilmnunud antagonismi.

Tundlikkustestide piirväärtused

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (EUCAST) on toimeaine tsefepiimi-enmetasobaktaami jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIK (minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni) tõlgendamise kriteeriumid ja need on loetletud siin:

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

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline seos

On näidatud, et tsefepiimi antimikroobne toime korreleerub kõige paremini aja protsendiga annustamisintervallist, mille jooksul vaba toimeaine kontsentratsioon oli üle tsefepiimi-enmetasobaktaami minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (% fT > MIK). Enmetasobaktaami farmakokineetiline/farmakodünaamiline (PK-PD) indeks on aja protsent annustamisintervallist, mille jooksul vaba toimeaine kontsentratsioon ületas lävikontsentratsiooni (% fT > C_T).

Kliiniline efektiivsus spetsiifiliste patogeene suhtes

Efektiivsust on tõestatud kliinilistes uuringutes iga näidustuse all loetletud patogeene suhtes, mis olid *in vitro* tundlikud tsefepiimile-enmetasobaktaamile.

Kuseteede tüsistunud infektsioonid, sealhulgas põelonefrit

Gramnegatiivsed mikroorganismid:

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

Kliinilist efektiivsust ei ole tõestatud järgmiste patogeene suhtes, mis on asjakohased heakskiidetud näidustustele, kuigi *in vitro* uuringud näitavad, et nad oleksid omandatud resistentsusmehhanismide puudumisel vastuvõtlikud tsefepiimile ja tsefepiimile-enmetasobaktaamile:

Gramnegatiivsed mikroorganismid:

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

Grampositiivsed mikroorganismid:

- *Staphylococcus aureus* (ainult metitsilliinitundlik)

In vitro andmed näitavad, et järgmised liigid ei ole tsefepiimi-enmetasobaktaami suhtes tundlikud:

- *Enterococcus* spp.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud kohustuse esitada EXBLIFEP-i uuringute tulemused ühes või mitmes laste populatsiooni alarühmas gramnegatiivsete organismide põhjustatud infektsioonide ravis (sihtnäidustuste puhul „Tüsistunud kuseteede infektsioonide (cUTI), sealhulgas ägeda põelonefriidi ravi”, „Haiglatekkelise pneumoonia (HAP), sealhulgas ventilaatorpneumoonia (VAP) ravi” ja „Mis tahes ülalnimetatud infektsioonidega seoses esineva või kahtlustatava baktereemiaga patsientide ravi”) (vt lõik 4.2, et saada teavet kasutamise kohta lastel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 2 g tsefepiimi ja 0,5 g enmetasobaktaami intravenooset (IV) manustamist 2 tunni jooksul kuseteede tüsistunud infektsiooniga patsientidele iga 8 tunni järel, oli 1. ja 7. päeval hinnatud maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vastavalt tsefepiimi ja enmetasobaktaami puhul 87...100 mcg/ml ja 17...20 mcg/ml.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei ilmnenud olulist erinevust C_{max} -i ja AUC väärtustes tervete vabatahtlike ja kuseteede tüsistunud infektsiooniga patsientide vahel.

Jaotumine

Tsefepiim ja enmetasobaktaam jaotuvad kehavedelikes ja kudedes hästi, sealhulgas bronhide limaskestast. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli kogu jaotusruumala tsefepiimi korral 16,9 l ja enmetasobaktaami korral 20,6 l.

Tsefepiim seondub seerumi valkudega umbes 20% ulatuses ja see ei sõltu selle kontsentratsioonist seerumis. Enmetasobaktaami seondumine seerumi valkudega on tühine.

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud epiteeli katva sekreeidi (*epithelial lining fluid*, ELF) uuring näitas, et 8 tundi pärast infusiooni algust on tsefepiimi ja enmetasobaktaami penetratsioon kopsu sarnane, vastavalt kuni 73% ja 62%; biojaotuskoefitsient fAUC (ELF/plasma) kogu kaheksatunnise manustamisintervalli jooksul oli tsefepiimil 47% ja enmetasobaktaamil 46%.

Biotransformatsioon

Tsefepiim metaboliseerub vähesel määral. Peamine metaboliit on N-metüülpürrolidiin (NMP), mis moodustab ligikaudu 7% manustatud annusest.

Enmetasobaktaam metaboliseerub maksas minimaalselt.

Eritumine

Nii tsefepiim kui ka enmetasobaktaam erituvad peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul.

2 g tsefepiimi ja 500 mg enmetasobaktaami keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg kombineerituna manustamisel oli kuseteede tüsistunud infektsioonidega patsientidel vastavalt 2,7 tundi ja 2,6 tundi.

Ligikaudu 85% tsefepiimi manustatud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul.

Ligikaudu 90% enmetasobaktaami annusest eritus uriiniga muutumatul kujul 24-tunnise perioodi jooksul. Enmetasobaktaami keskmine neerukliirens oli 5,4 l/h ja keskmine kogukliirens 8,1 l/h.

Normaalse neerufunktsiooniga isikutel ei toimu tsefepiimi ega enmetasobaktaami kuhjumist pärast korduvat intravenooset infusiooni, mida manustatakse iga 8 tunni järel 7 päeva jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tsefepiimi ja enmetasobaktaami maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja plasma toimeaine kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) suurenesid proportsionaalselt annusega kogu uuritud annuste vahemikus (1 gramm kuni 2 grammi tsefepiimi ja 0,6 grammi kuni 4 grammi enmetasobaktaami korral), manustatuna ühe intravenoosse infusioonina.

Patsientide erirühmad

Eakad

Tsefepiimi farmakokineetikat on uuritud eakatel (65-aastastel ja vanematel) meestel ja naistel. Ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel oli võrreldav muude täiskasvanute omaga, samas kui eliminatsiooni poolväärtusaeg oli eakatel patsientidel veidi pikem ja neerukliirens madalam. Neerufunktsiooni häirega eakatel patsientidel on vaja annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Enmetasobaktaami populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud eakatel patsientidel farmakokineetika parameetrites kliiniliselt olulisi muutusi.

Neerukahjustusega patsiendid

Tsefepiimi AUC_{0inf} on ilma annust kohandamata kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutel ligikaudu 1,9 korda, 3 korda ja 5 korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel, ja 12 korda suurem ESRD-ga isikutel, kes said enne tsefepiimi-enmetasobaktaami manustamist dialüüsi, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Enmetasobaktaami AUC_{0in} on ilma annust kohandamata kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutel ligikaudu 1,8 korda, 3 korda ja 5 korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel, ja 11 korda suurem ESRD-ga isikutel, kes said enne tsefepiimi-enmetasobaktaami manustamist dialüüsi, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidele sarnaneva süsteemse ekspositsiooni säilitamiseks on vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg hemodialüüsi saavatel vabatahtlikel ($n = 6$) oli pärast tsefepiimi ja enmetasobaktaami manustamist vastavalt 23,8 tundi ja 16,5 tundi. Hemodialüüsi korral tuleb annus manustada kohe pärast dialüüsi lõppu (vt lõik 4.2). Hemodialüüs suurendas ESRD-iga isikutel süsteemset kliirensit, kui dialüüs viidi läbi pärast manustamist (tsefepiimi ja enmetasobaktaami kliirens vastavalt 2,1 l/h ja 3,0 l/h) võrreldes väärtustega, mis saadi, kui dialüüs viidi läbi enne annustamist (tsefepiimi ja enmetasobaktaami kliirens vastavalt 0,7 l/h ja 0,8 l/h).

Tsefepiimi poolväärtusaeg oli pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral 19 tundi.

Suurenenud neerukliirens

Populatsiooni PK mudelil põhinevad simulatsioonid näitasid, et normaalsest kõrgema kreatiniini kliirensiga (> 150 ml/min) patsientidel vähenes süsteemne ekspositsioon 28% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (80...150 ml/min). Sellel populatsioonil on farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste kaalutluste põhjal soovitatav pikendada infusiooni kestust 4 tunnini, et säilitada sobiv süsteemne ekspositsioon (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Ühekordse 1 g annuse manustamisel maksakahjustusega patsientidel tsefepiimi kineetika ei muutunud.

Enmetasobaktaam metaboliseerub maksas minimaalselt ja maksakahjustuse korral on potentsiaal PK muutmiseks väike. Seega ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Tsefepiimi-enmetasobaktaami farmakokineetikat ei ole veel hinnatud patsientidel sünnist kuni 18 aasta vanuseni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsefepiim

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, reproduktiivtoksilisuse või genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid tehtud.

Enmetasobaktaam

Farmakoloogilise ohutuse või genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Enmetasobaktaami kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Üldine toksilisus

Pärast ainult enmetasobaktaami intravenooset üks kord ööpäevas manustamist 28 päeva jooksul täheldati rottidel annusest sõltuvaid maksaleide glükogeeni hepatotsellulaarse akumulatsioonina, millega kaasnes maksa massi suurenemine, ja koertel üherakulist tsüstilist degeneratsiooni/nekroosi ning kolesterooli ja maksaenüümide kõrge tasemeid.

Enmetasobaktaami toime maksale ei muutunud ega tugevnenud, kui seda manustati koos tsefepiimiga. Pärast enmetasobaktaami ja tsefepiimi kuni 4-nädalast (rottidel) ja 13-nädalast (koertel) intravenooset manustamist üks kord ööpäevas täheldati rottidel annuse 250/500 mg/kg/ööpäev (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ja koertel annuse 200/400 mg/kg/ööpäev (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) korral vastavaid kõrvaltoimeid maksale (vähemalt osaliselt pöörduvaid). Need annused annavad rottide puhul 0,86-kordse ja koerte puhul 2,8-kordse ekspositsiooni võrreldes maksimaalse soovitatava inimese annusega (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldava taseme (NOAEL) korral 125/250 mg/kg/ööpäev rottidel ja 50/100 mg/kg/ööpäev koertel oli maksimaalse soovitatava inimese annuse juures ekspositsiooni piir vastavalt 0,57-kordne ja 0,71-kordne.

Reproduktiivtoksilisus

Rottidel ja küülikutel täheldati enmetasobaktaami reproduktiivtoksilisuse korral skeleti luustumise hilinemist (lokaliseerunud koljule) nii rottidel kui ka küülikutel. Küülikutel registreeriti suurenenud implantatsioonijärgne kadu, loote väiksem keskmine kaal ja skeletimuutused (rinnak liitunud rinnakulülidega). Need mõjusid täheldati koos emasloomadele avalduva toksilisusega ja kliiniliselt oluliste annuste kasutamisel. Seega on NOAEL rottidel 250 mg/kg/ööpäevas ja küülikutel 50 mg/kg/ööpäevas, kusjuures maksimaalne soovitatav annus inimesele on vastavalt 1,14-kordne ja 1,10-kordne.

Peri-postnataalses uuringus rottidel täheldati F1 põlvkonnas järglaste väiksemat kaalu, väikest võõrutuseelse arengu aeglustumist ja vähenenud motoorset aktiivsust mõnel isasel rotil küpsemisfaasis. Sünnitusjärgselt 4. päeval surmatud poegadel ei täheldatud kõrvalekaldeid, välja arvatud tagajäsemete kahjustused (käpa pöördumine ja/või paistes käpp), mis registreeriti kahel järglasel F2 põlvkonna erinevatest pesakondadest annuse 500 mg/kg/ööpäevas korral. NOAEL oli F1 põlvkonna korral 125 mg/kg/ööpäevas ning toksilisuse korral emasloomale ja F2 arengu korral 250

mg/kg/ööpäevas, kusjuures maksimaalne soovitatav annus inimesele oli vastavalt 0,68-kordne ja 1,14-kordne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiin

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimite ega lahustega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Füüsikalis-keemiline sobimatus esineb järgmiste antibiootikumidega: metronidasool, vankomütsiin, gentamütsiin, tobramütsiinsulfaat ja netilmitsiinsulfaat. Kui on näidustatud samaaegne ravi, tuleb neid aineid manustada eraldi.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Manustamiskõlblikuks muudetud viaali sisu tuleb kohe edasi lahjendada.

Pärast lahjendamist

Kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul 2...8 °C) ning seejärel 2 tunni jooksul 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui avamise/manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohu. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Hoida viaali välispakendis ja valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml viaal (I tüüpi läbipaistev klaas) korgi (bromobutüülkummist) ja eemaldatava kattega.

Pakendi suurus: 10 viaali

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravimpreparaat on ette nähtud intravenoosseks infusiooniks ja iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat.

Annuste valmistamine

Tsefepiim-enmetasobaktaam sobib 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse, 5% glükoosi süstelahuse ning glükoosi süstelahuse ja naatriumkloriidi süstelahuse kombinatsiooniga (sisaldab 2,5% glükoosi ja 0,45% naatriumkloriidi).

EXBLIFEP tarnitakse kuiva pulbrina üheannuselises viaalis, mis tuleb enne intravenoosset infusiooni manustamiskõlblikuks muuta ja täiendavalt lahjendada, nagu allpool on kirjeldatud.

Intravenosseks infusiooniks vajaliku annuse valmistamiseks muutke viaali sisu manustamiskõlblikuks vastavalt allolevale **tabelile 3**:

1. Tõmmake 250 ml (sobiva süstelahuse) infusioonikotist 10 ml ja lahustage tsefepiimi-enmetasobaktaami viaali sisu.
2. Lahustamiseks segage õrnalt. Valmistatud tsefepiimi-enmetasobaktaami lahuses on tsefepiimi ligikaudne kontsentratsioon 0,20 g/ml ja enmetasobaktaami ligikaudne kontsentratsioon 0,05 g/ml. Lõplik maht on ligikaudu 10 ml.
ETTEVAATUST! VALMISTATUD LAHUS EI OLE MÕELDUD OTSE SÜSTIMISEKS.

Valmistatud lahust tuleb enne intravenoosset infusiooni **kohe** täiendavalt lahjendada 250 ml (sobiva süstelahuse) infusioonikotis. Valmistatud lahuse lahjendamiseks tõmmake välja kogu või osa lahustatud viaali sisu ja lisage see tagasi infusioonikotti vastavalt allolevale **tabelile 3**.

3. Lahjendatud lahuse intravenoosne infusioon peab olema lõpetatud 8 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis (st temperatuuril 2 °C kuni 8 °C; kui seda on hoitud külmkapis vähem kui 6 tundi enne kui lastakse sel soojeneda toatemperatuurini ja seejärel manustatakse toatemperatuuril 2 või 4 tunni jooksul).

Tabel 3. Tsefepiimi-enmetasobaktaami annuste valmistamine

Tsefepiimi/enmetasobaktaami annus	Manustamis kõlblikuks muudetavat e viaalide arv	Igast manustamiskõlblikuks muudetud viaalist edasiseks lahjendamiseks eemaldatav maht	Infusioonikoti lõppmaht
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Kogu sisu (ligikaudu 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (kasutamata osa visake ära)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (kasutamata osa visake ära)	242,5 ml

Kontrollige viaali enne kasutamist. Seda tohib kasutada ainult siis, kui lahuses ei ole osakesi. Kasutada ainult selgeid lahuseid.

Sarnaselt teiste tsefalosporiinidega võivad tsefepiimi-enmetasobaktaami lahused olenevalt säilitustingimustest muutuda kollaseks kuni merevaigukollaseks. See aga ei mõjuta negatiivselt toote toimet.

Valmistatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House

Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1794/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Selle ravimi perioodiliste ohutusaruannete (ingl periodic safety update reports, PSUR) esitamise nõuded on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 esitatud liidu kontrollkuupäevade loetelus (EURD loetelu) ja kõigis hilisemates Euroopa ravimite veebilehel avaldatud uuendustes.

Müügiloa hoidja (ingl marketing authorisation holder, MAH) peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EXBLIFEP 2 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentraadi pulber
tsefepiim/enmetasobaktaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab tsefepiimdivesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 2 g tsefepiimile, ja 0,5 g enmetasobaktaami.

3. ABIAINED

Arginiin

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaali välispakendis ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIM PREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1794/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

EXBLIFEP 2 g / 0,5 g kontsentradi pulber
tsefepiim/enmetasobaktaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab tsefepiimdivesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 2 g tsefepiimile, ja 0,5 g enmetasobaktaami.

3. ABIAINED

Arginiin

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kontsentradi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenoosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaali välispakendis ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIM PREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Advanz Pharma Limited
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1794/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

EXBLIFEP 2 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentradi pulber tsefepiim/enmetasobaktaam

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EXBLIFEP ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EXBLIFEP-i võtmist
3. Kuidas EXBLIFEP-i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EXBLIFEP-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EXBLIFEP ja milleks seda kasutatakse

EXBLIFEP on antibiootikum. See sisaldab kahte toimeainet:

- tsefepiimi, mis kuulub antibiootikumide rühma, mida nimetatakse neljanda põlvkonna tsefalosporiinideks, ja mis võib tappa teatud baktereid;
- enmetasobaktaami, mis blokeerib beetalaktamaaside nimeliste ensüümide toimet. Need ensüümid muudavad bakterid tsefepiimi suhtes resistentseks, lagundades antibiootikumi enne, kui see hakkab toimima. Beetalaktamaaside toimet blokeerides muudab enmetasobaktaam tsefepiimi bakterite hävitamisel tõhusamaks.

EXBLIFEP-i kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- tüsistunud (rasked) infektsioonid kuseteedes (põies ja neerudes)
- teatud tüüpi kopsupõletik (kopsuinfektsioon), mis tekib haiglas viibimise ajal

Exblifepi kasutatakse ka baktereemia (bakterite esinemine veres) raviks, mis on tingitud või võib-olla tingitud ülalnimetatud infektsioonidest.

2. Mida on vaja teada enne EXBLIFEP-i võtmist

EXBLIFEP-i ei tohi võtta

- kui olete tsefepiimi, enmetasobaktaami või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline tsefalosporiinide suhtes, mis on antibiootikumid, mida kasutatakse mitmesuguste infektsioonide raviks,
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (nt tugev naha koorumine; näo-, käte-, jalgade-, huulte-, keele- või kõriturse või neelamis- või hingamisraskused) niinimetatud beetalaktamaantibiootikumidele (antibiootikumid, nagu penitsilliinid, karbapeneemid või monobaktaamid).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne EXBLIFEP-i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui olete tsefalosporiinide, penitsilliinide või teiste antibiootikumide suhtes allergiline (vt „EXBLIFEP-i ei tohi võtta”);
- teil on või on olnud astma või olete vastuvõtlik allergiliste reaktsioonide suhtes. Selle ravimi esmakordsel manustamisel kontrollib teie arst teid mistahes allergiaähtude suhtes (vt lõik 4);
- teil esinevad neerutalitluse häired. Vajadusel võib arst muuta ravimi annust;
- teile on plaanis teha vere- või uriinianalüüsi. See ravim võib muuta mõne analüüsi tulemust (vt lõik 4).

Pidage nõu oma arsti või apteekriga EXBLIFEP-i kasutamise ajal

- kui teil tekib ravi ajal või vahetult pärast seda raske ja püsiv kõhulahtisus. See võib olla jämesoolepõletiku tunnuseks ja vajada kiiret meditsiinilist sekkumist;
- kui kahtlustate, et teil on EXBLIFEP-i pikaajalise kasutamise ajal tekkinud uus infektsioon. Seda võivad põhjustada mikroorganismid, mis ei ole tsefepiimi suhtes tundlikud, ja vajalik võib olla Exblifep-i ravi katkestamine.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda alla 18-aastastele lastele, kuna puudub piisav teave selle kasutamise kohta antud vanuserühmas.

Muud ravimid ja EXBLIFEP

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on oma arsti teavitada sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- Muud antibiootikumid, eriti aminoglükosiidid (nagu gentamütsiin) või „veetabletid“ (diureetikumid, nt furosemiid). Kui te kasutate neid ravimeid, tuleb teie neerufunktsiooni jälgida.
- Ravimid, mida kasutatakse vere hüübimise vältimiseks (kumariin-antikoagulandid, nt varfariin). Kui te võtate Exblifepit, siis võib nende mõju olla suurem.
- Teatud tüüpi antibiootikumid (bakteriostaatilised antibiootikumid). Need võivad mõjutada EXBLIFEP-i toimimist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Arst annab teile nõu, kas te peaksite raseduse ajal EXBLIFEP-i saama.

EXBLIFEP võib erituda rinnapiima. Kui toidate last rinnaga, annab arst teile nõu, kas peaksite rinnaga toitmise lõpetama või hoiduma EXBLIFEP-ravist, võttes arvesse rinnaga toimisest saadavat kasu teie lapsele ja ravist saadavat kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada peeringlust, mis võib mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne, kui peeringlus on möödunud.

3. Kuidas EXBLIFEP-i võtta

Teie arst või muu tervishoiutöötaja manustab teile seda ravimit veeni (otse vereringesse) infusioonina (tilgutades). Sõltuvalt teie infektsiooni tüübist ja neerufunktsioonist tehakse infusioon kahe või nelja tunni jooksul.

Soovitav annus on üks viaal (2 g tsefepiimi ja 0,5 g enmetasobaktaami) iga 8 tunni järel.

Ravi kestab tavaliselt 7...14 päeva, seda olenevalt infektsiooni tõsidusest ja asukohast ning sellest, kuidas teie organism ravile reageerib.

Kui teil on probleeme neerudega, võib teie arst vähendada annust või muuta EXBLIFEPI manustamise sagedust (vt lõik 2 “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Kui te võtate EXBLIFEPI rohkem, kui ette nähtud

Kuna seda toodet manustab arst või muu tervishoiutöötaja, on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga palju EXBLIFEPI. Siiski teavitage oma arsti või meditsiiniõde kohe, kui teil on muresid.

Kui te unustate EXBLIFEPI võtta

Kui arvate, et teile ei ole EXBLIFEPI annust manustatud, rääkige sellest kohe oma arstile või mõnele teisele tervishoiutöötajale.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed, kuna võite vajada kiiret arstiabi:

Harv: võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st

- anafülaktiline (allergiline) reaktsioon ja angioödeem. See võib olla eluohtlik. Nähud ja sümptomid võivad olla äkiline huulte, näo-, kõri- või keeleturse, raske lööve ja neelamis- või hingamisprobleemid.

Teadmata: sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata

- Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs Äärmiselt intensiivsed ja tõsised nahareaktsioonid. Naha kõrvaltoime võib ilmnedas kas villilise või mittevillilise lööbena. Võib tekkida nahaärritus, haavandid või turse suus, kurgus, silmades, ninas ja suguelundite ümbruses ning palavik ja gripilaadsed sümptomid. Nahalööbed võivad areneda tõsiseks laialdaseks nahakahjustuseks (epidermise ja pindmiste limaskestade koorumine), millel on eluohtlikud tagajärjed.

Muud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida pärast ravi EXBLIFEPIga, hõlmavad allpool loetletud kõrvaltoimeid

Väga sage: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st

Vereanalüüsides täheldatud kõrvaltoimed:

- positiivne Coombsi test (vereanalüüs, millega kontrollitakse teie keha punaseid vereliblesid ründavaid antikehi)

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

- infusioonikoha flebiit (põletik infusioonikohas, mis põhjustab valu, turset ja punetust piki veeni)
- reaktsioon, valu ja põletik infusioonikohas
- kõhulahtisus
- nahalööve
- peavalu

Vereanalüüsides täheldatud kõrvaltoimed:

- maksaensüümide taseme suurenemine veres
- bilirubiini (maksas toodetud aine) taseme suurenemine veres
- amülaasi (ensüüm, mis aitab organismil süsivesikuid lagundada) taseme suurenemine veres
- lipaasi (ensüüm, mis aitab organismil rasvu lagundada) taseme suurenemine veres

- laktaatdehüdrogenaasi (marker, mis näitab rakkude ja kudede kahjustusi kehas) taseme suurenemine veres
- valgete vereliblede arvu muutused (*eosinofiilia*)
- punaste vereliblede madal tase (*aneemia*)
- vere hüübimise aeglustumine (vere hüübimisaja pikenemine)

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- *clostridioides difficile*'ga seotud kõhulahtisus (CDAD), raske kõhulahtisus, mille on põhjustanud bakter nimega *clostridioides difficile*
- suu seeninfektsioon
- vaginaalne infektsioon
- jämesoolepõletik, mis põhjustab kõhulahtisust, tavaliselt koos vere ja limaga
- pearinglus, iiveldus, oksendamine
- naha punetus, nõgestõbi, sügelus
- palavik
- infusioonikoha põletik

Vereanalüüsides täheldatud kõrvaltoimed:

- teatud vereliblede madal tase (*leukopeenia, neutropeen, trombotsütopeen*)
- urea ja kreatiniini (neerufunktsiooni langust näitavad mõõdud) taseme suurenemine veres

Harv: võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st

- õhupuudus
- kõhuvalu, kõhukinnisus
- seeninfektsioon
- krambid (tõmbused)
- maitsemeele muutumine
- naha kipitus- või tuimustunne, torkimistunne
- sügelus tupe piirkonnas ja selle ümbruses
- allergiline dermatiit
- külmavärinad
- veresoonte laienemine kehas

Teadmata: sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata

- kooma
- teadvuse vähenemine
- entsefalopaatia (kahjuliku aine või infektsiooni põhjustatud ajuhäire)
- muutunud teadvuse seisund
- lihastõmbused
- segasus, hallutsinatsioonid
- valepositiivsed uriini glükoosianalüüsid
- neeruprobleemid (puudulikkus või mistahes muud struktuurimuutused või düsfunktsioon)
- verejooks
- multiformne erüteem (nahalööve, mis võib tekkida villidena ja näeb välja väikeste märklaudadena (keskne tume laik, mida ümbritseb kahvatum ala, mille serva ümber on tume rõngas)).

Vereanalüüsides täheldatud kõrvaltoimed:

- granulotsüütide, teatud tüüpi valgete vereliblede väga madal tase (*agranulotsütoos*)
- punased verelibled hävivad liiga kiiresti (*hemolüütiline aneemia*)
- punaste vereliblede madal tase, mis on põhjustatud luuüdi võimetusest toota piisavalt uusi rakke (*aplastiline aneemia*)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EXBLIFEP-i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast kõlblik kuni: / EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid: hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Hoida viaali välispakendis ja valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist: hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C) mitte rohkem kui kuus tundi enne kasutamist.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EXBLIFEP sisaldab

- Toimeained on tsefepiim ja enmetasobaktaam.
- Üks viaal sisaldab tsefepiimdivesinikkloriidmonohüdraati, mis on ekvivalentne 2 g tsefepiimiga, ja 0,5 g enmetasobaktaami.
- Teine koostisosa on arginiin.

Kuidas EXBLIFEP välja näeb ja pakendi sisu

EXBLIFEP on valge kuni kollakas pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks (pulber kontsentradi valmistamiseks), mis on saadaval 20 ml klaasviaalis, millel on bromobutüülkummist kork ja äratõmmatav kate.

Pakendi suurus: 10 viaali

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lahuse valmistamine

See ravimpreparaat on ette nähtud intravenoosseks infusiooniks ja iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat.

Annuste valmistamine

Tsefepiim-enmetasobaktaam sobib 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse, 5% glükoosi süstelahuse ning glükoosi süstelahuse ja naatriumkloriidi süstelahuse kombinatsiooniga (sisaldab 2,5% glükoosi ja 0,45% naatriumkloriidi).

EXBLIFEP tarnitakse kuiva pulbrina üheannuselises viaalis, mis tuleb enne intravenoosset infusiooni manustamiskõlblikuks muuta ja täiendavalt lahjendada, nagu allpool on kirjeldatud.

Intravenoosseks infusiooniks vajaliku annuse valmistamiseks muutke viaali sisu manustamiskõlblikuks vastavalt allolevale **tabelile 1**:

1. Tõmmake 250 ml (sobiva süstelahuse) infusioonikotist 10 ml ja lahustage tsefepiimi-enmetasobaktaami viaali sisu.
2. Lahustamiseks segage õrnalt. Valmistatud tsefepiimi-enmetasobaktaami lahuses on tsefepiimi ligikaudne kontsentratsioon 0,20 g/ml ja enmetasobaktaami ligikaudne kontsentratsioon 0,05 g/ml. Lõplik maht on ligikaudu 10 ml.
ETTEVAATUST! VALMISTATUD LAHUS EI OLE MÕELDUD OTSE SÜSTIMISEKS.

Valmistatud lahust tuleb enne intravenoosset infusiooni **kohe** täiendavalt lahjendada 250 ml (sobiva süstelahuse) infusioonikotis. Valmistatud lahuse lahjendamiseks tõmmake välja kogu või osa lahustatud viaali sisu ja lisage see tagasi infusioonikotti vastavalt allolevale **tabelile 1**.

3. Lahjendatud lahuse intravenoosne infusioon peab olema lõpetatud 8 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis (st temperatuuril 2 °C kuni 8 °C; kui seda on hoitud külmkapis vähem kui 6 tundi enne kui lastakse sel soojeneda toatemperatuurini ja seejärel manustatakse toatemperatuuril 2 või 4 tunni jooksul).

Tabel 1. Tsefepiimi-enmetasobaktaami annuste valmistamine

Tsefepiimi/enmetasobaktaami annus	Manustamis kõlblikuks muudetavat e viaalide arv	Igast manustamiskõlblikuks muudetud viaalist edasiseks lahjendamiseks eemaldatav maht	Infusioonikoti lõppmaht
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Kogu sisu (ligikaudu 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (kasutamata osa visake ära)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (kasutamata osa visake ära)	242,5 ml

Kontrollige viaali enne kasutamist. Seda tohib kasutada ainult siis, kui lahuses ei ole osakesi. Kasutada ainult selgeid lahuseid.

Sarnaselt teiste tsefalosporiinidega võivad tsefepiimi-enmetasobaktaami lahused olenevalt säilitustingimustest muutuda kollaseks kuni merevaigukollaseks. See aga ei mõjuta negatiivselt toote toimet.

Valmistatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.