

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXBLIFEP 2 g/0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 2 g:aa kefepiimia vastaavan määrän kefepiimidihydrokloridimonohydraattia ja 0,5 g enmetatsobaktaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai kellertävä jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EXBLIFEP on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti
- sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume.

Bakteriemiapotilaiden hoito, kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Komplisoituneissa virtsatieinfektioissa, mukaan lukien pyelonefriitissä, suositeltu annos potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali, on 2 g/0,5 g kefepiimia/enmetatsobaktaamia 8 tunnin välein 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon.

Potilaille, joiden munuaispuhdistuma on lisääntynyt (eGFR > 150 ml/min), suositellaan infuusion pidentämistä 4 tunnin kestoiseksi (ks. kohta 5.2).

Sairaalakeuhkokuumeessa, mukaan lukien hengityskonehoitoon liittyvässä keuhkokuumeessa, suositeltu annos potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali, on 2 g/0,5 g kefepiimia/enmetatsobaktaamia 8 tunnin välein 4 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon.

Tavanomainen hoidon pituus on 7–10 päivää. Yleisesti ottaen hoidon vähimmäispituuden on oltava 7 päivää ja enimmäispituuden 14 päivää. Enintään 14 päivän hoito saattaa olla tarpeen bakteriemiapotilaille.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille pelkän iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen on suositeltavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden absoluuttinen arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) on alle 60 ml/min) (ks. kohdat 5.2). Annossuosituksot eriaisteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettu taulukossa 1.

Jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavat potilaat tarvitsevat suuremman annoksen kuin hemodialyysipotilaat. Jatkuvaa munuaisten korvaushoitoa saavien potilaiden annos on määritettävä korvaushoidolla saavutettavan puhdistuman perusteella (CL_{CRRT} , ml/min).

Jos potilaan munuaistoiminnassa havaitaan muutoksia, seerumin kreatiniinipitoisuutta ja eGFR-arvoa on seurattava vähintään kerran päivässä ja potilaan annosta on muutettava tarpeen mukaan.

Potilaille, joilla on sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume, infuusion keston on oltava 4 tuntia riippumatta munuaisten vajaatoiminnan asteesta.

Taulukko 1: Suositeltu EXBLIFEP-annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Absoluuttinen eGFR (ml/min)	Suosittelut EXBLIFEP-annostus (kefepiimi ja enmetatsobaktaami)	Antoväli
Lievä (60 – < 90)	2 g kefepiimia ja 0,5 g enmetatsobaktaamia	8 tunnin välein
keskivaikea (30 – < 60)	1 g kefepiimia ja 0,25 g enmetatsobaktaamia	8 tunnin välein
Vaikea (15 – < 30)	1 g kefepiimia ja 0,25 g enmetatsobaktaamia	12 tunnin välein
Loppuvaiheen munuaissairaus (< 15)	1 g kefepiimia ja 0,25 g enmetatsobaktaamia	24 tunnin välein
Hemodialyysia tarvitsevat potilaat	1 g kefepiimia 0,25 g enmetatsobaktaamia latausannoksena ensimmäisenä hoitopäivänä ja sen jälkeen 0,5 g kefepiimia ja 0,125 g enmetatsobaktaamia (24 tunnin välein mutta hemodialyysipäivinä hemodialyysin jälkeen).	24 tunnin välein
Jatkuvaa peritoneaalidialyysia (CAPD-hoitoa) saavat potilaat	2 g kefepiimia ja 0,5 g enmetatsobaktaamia	48 tunnin välein

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

EXBLIFEP annetaan infuusiona laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys kefalosporiinia sisältäville bakteerilääkkeille.
- Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) muun tyyppisille beetalaktaamirakenteisille bakteerilääkkeille (esim. penisilliineille, karbapeneemeille tai monobaktaameille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kefepiimin ja kefepiimi-enmetatsobaktaamin käytössä on raportoitu vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Potilaat, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä beetalaktaamiantibiooteille, saattavat myös olla yliherkkiä kefepiimi-enmetatsobaktaamille. Ennen hoidon aloittamista on huolellisesti selvitettävä, onko potilaalla esiintynyt aiempia yliherkkyysreaktioita beetalaktaamiantibiooteille (ks. kohta 4.3).

Kefepiimi-enmetatsobaktaamia on annettava varoen potilaille, joilla on esiintynyt astmaa tai allergiaaipumusta.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti ensimmäisen annon aikana. Allergisen reaktion tapauksessa hoito on lopetettava heti ja potilaalle annettava asianmukaista ensihoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta on muutettava munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden absoluuttinen eGFR on alle 60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Kefepiimi-enmetatsobaktaamia saaneilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden annosta ei pienennetty, on raportoitu korjautuvaa enkefalopatiaa (tajunnan häiriöt mukaan lukien sekavuus, aistiharhat, letargia ja kooma), myoklonusta, epileptisiä kohtauksia (myös ei-konvulsivisia epileptisiä sarjakohtauksia) ja/tai munuaisten toiminnan pettämistä. Joissakin tapauksissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on raportoitu neurotoksisuutta annoksen muuttamisesta huolimatta.

Potilaan munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti, jos mahdollisesti munuaistoksisia lääkevalmisteita, kuten aminoglykosideja ja voimakkaita diureetteja, annetaan samanaikaisesti kefepiimi-enmetatsobaktaamin kanssa.

Clostridium difficile -infektioon liittyvä ripuli

Kefepiimi-enmetatsobaktaamin käytössä on raportoitu *Clostridioides difficile* -infektioon liittyvää ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. *Clostridioides difficile* -infektioon liittyvän ripulin mahdollisuus on huomioitava, jos potilaalla ilmenee ripulia kefepiimi-enmetatsobaktaamin annon aikana tai sen jälkeen. Kefepiimi-enmetatsobaktaamihoidon lopettamista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa yhdistettynä spesifiseen *Clostridioides difficile* -infektion hoitoon on tällöin harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Resistentit mikrobit

Kefepiimi-enmetatsobaktaamin käyttö saattaa johtaa resistenttien mikrobien liikakasvuun, mikä voi vaatia hoidon keskeyttämistä tai muita asiaankuuluvia toimenpiteitä.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella. Koska iäkkäiden potilaiden munuaistoiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt, annostus on valittava huolellisesti ja munuaistoimintaa on seurattava.

Kliinisten tietojen rajallisuus

Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume

Kefepiimi-enmetatsobaktaamin käyttö sairaalakeuhkokuumetta, mukaan lukien hengityskonehoitoon liittyvää keuhkokuumetta, sairastaville potilaille perustuu kokemuksiin pelkästä kefepiimihoidosta sekä kefepiimi-enmetatsobaktaamin farmakokineettis-farmakodynaamisiin analyyseihin.

Antibakteerisen vaikutuskirjon rajallisuus

Kefepiimi tehoaa heikosti tai ei ollenkaan useimpiin grampositiivisiin ja anaerobisiin eliöihin (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Myös muita bakteerilääkkeitä on käytettävä silloin, kun tällaisten taudinaiheuttajien tiedetään tai epäillään myötävaikuttavan infektioprosessiin.

Enmetatsobaktaamin vaikutuskirjo kattaa luokan A laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL). Enmetatsobaktaami ei luotettavasti estä luokan A karbapenemaaseihin kuuluvaa *Klebsiella pneumoniae* -karbapenemaasia (KPC), eikä se estä luokan B, luokan C tai luokan D beetalaktamaaseja. Kefepiimi ei yleisesti ottaen hydrolysoitu luokan C AmpC-beetalaktamaasien ja luokan D OXA-48-karbapenemaasien vaikutuksesta (ks. kohta 5.1).

Vaikutus serologisten tutkimusten tuloksiin

Suoran tai epäsuoran Coombsin kokeen tulos saattaa kefepiimi-enmetatsobaktaamihoidon aikana muuttua positiiviseksi ilman näyttöä hemolyysista, kuten on nähty kefepiimihoidossa.

Kefalosporiniantibiootit saattavat aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen glukosurialle kuparireduktiotesteissä (Benediktin tai Fehlingin liuos tai Clinitest-tabletit), mutta ei entsyymitesteissä (glukoosioksidaasi). Siksi virtsan glukoosi on suositeltavaa määrittää entsyymaattisiin glukoosioksidaasireaktioihin perustuvilla testeillä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enmetatsobaktaamilla ei ole tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Kuitenkin *in vitro* -tutkimusten perusteella ja eliminaatioreitit huomioiden todennäköisyys enmetatsobaktaamin farmakokineettisille yhteisvaikutuksille on pieni.

Samanaikainen hoito bakteriostaattisten antibioottien kanssa saattaa häiritä beetalaktaamiantibioottien vaikutusta. Kefalosporiniantibiootit voivat voimistaa kumariiniantikoagulanttien vaikutusta, kuten on nähty kefepiimihoidossa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kefepiimi-enmetatsobaktaamin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti oleellisella enmetatsobaktaamialtistuksella, mutta ei merkkejä teratogeenisuudesta (ks. kohta 5.3). Enmetatsobaktaamia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen ja hyöty äidille on suurempi kuin lapsen kohdistuva riski.

Imetys

Fysikaalis-kemialliset tiedot viittaavat siihen, että kefepiimi-enmetatsobaktaami erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Kefepiimi-enmetatsobaktaamin on osoitettu erittyvän rottien maitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö kefepiimi-enmetatsobaktaamihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Kefepiimin ja enmetatsobaktaamin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Kefepiimillä tai enmetatsobaktaamilla hoidetuilla rotilla ei ole havaittu hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

EXBLIFEP-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Mahdolliset haittavaikutukset, kuten tajunnantilan muutokset, huimaus, sekavuus tai aistiharhat, saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät faasin 3 tutkimuksessa esiintyneet haittavaikutukset olivat ALAT-arvon nousu (4,8 %), ASAT-arvon nousu (3,5 %), ripuli (2,9 %) ja infuusiokohdan laskimotulehdus (1,9 %). Yhdellä potilaalla esiintyi vakavana haittavaikutuksena *Clostridioides difficile* -infektioon liittyvä koliitti (0,2 %, 1/516).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkän kefepiimin käytössä kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen ja/tai kefepiimi-enmetatsobaktaamin faasin 2 ja/tai faasin 3 tutkimuksissa.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-termistöä käyttäen elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydsuokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyydsuokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	MedDRA Preferred Term -termi
<i>Infektiot</i>	Melko harvinainen	<i>Clostridioides difficile</i> -infektioon liittyvä ripuli, suun kandidiaasi ^a , emätininfektio
	Harvinainen	Kandidainfektio ^a
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleinen	Positiivinen Coombsin koe ^a
	Yleinen	Protrombiiniajan pidentyminen ^a , aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan pidentyminen ^a , anemia ^a , eosinofilia ^a

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	MedDRA Preferred Term -termi
	Melko harvinainen	Trombosytopenia, leukopenia ^a , neutropenia ^a
	Tuntematon	Aplastinen anemia ^b , hemolyyttinen anemia ^b , agranulosytoosi ^a
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio ^a , angioedeema ^a , allerginen ihottuma
	Tuntematon	Anafylaktinen sokki ^a
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Väärä positiivinen tulos glukosurialle ^a
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Sekavuus ^a , aistiharhat ^a
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Huimaus
	Harvinainen	Kouristuskohtaus ^a , parestesia ^a , makuhäiriö
	Tuntematon	Kooma ^a , letargia ^a , enkefalopatia ^a , tajunnantilan muutos ^a , myoklonus ^a
Verisuonisto	Yleinen	Infuusiokohdan laskimotulehdus
	Harvinainen	Vasodilataatio ^a
	Tuntematon	Verenvuoto ^b
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengenahdistus ^a
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
	Melko harvinainen	Pseudomembranoottinen koliitti, koliitti, oksentelu, pahoinvointi
	Harvinainen	Vatsakipu, ummetus
Maksa ja sappi	Yleinen	ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, veren bilirubiinin nousu, AFOS-arvon nousu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Eryteema, nokkosihottuma, kutina
	Tuntematon	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^b , erythema multiforme ^b
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Veren urean nousu, veren kreatiniinin nousu
	Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta ^a , toksinen nefropatia ^b
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Infuusiokohdan reaktio, pistoskohdan kipu, pistoskohdan tulehdus
	Melko harvinainen	Kuume ^a , infuusiokohdan tulehdus
	Harvinainen	Vilunväristykset ^a

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	MedDRA Preferred Term -termi
<i>Tutkimukset</i>	Yleinen	Amylaasiarvon nousu, lipaasiarvon nousu, laktaattidehydrogenaasiarvon nousu

^a: Haittavaikutusta on raportoitu pelkän kefepiimin käytössä.

^b: Haittavaikutuksen katsotaan yleisesti liittyvän muihin saman luokan yhdisteisiin (luokkavaikutus).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireisiin kuuluvat enkefalopatia (tajunnan häiriöt mukaan lukien sekavuus, aistiharhat, letargia ja kooma), myoklonus ja epileptiset kohtaukset (ks. kohta 4.4).

Hoito

Vahingossa tapahtuneita yliannostuksia on esiintynyt, kun munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettu suuria annoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaikeassa yliannostuksessa, etenkin jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, hemodialyysillä voidaan edistää kefepiimin ja enmetatsobaktaamin poistumista elimistöstä. Peritoneaalidialyysistä ei ole hyötyä tässä tapauksessa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset bakteerilääkkeet, muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, neljännen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DE51

Vaikutusmekanismi

Kefepiimi vaikuttaa bakterisidisesti sitoutumalla penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP) ja estämällä niitä, mikä vuorostaan estää peptidoglykaanisoluseinän synteesiä. Kefepiimi ei yleisesti ottaen hydrolysoitu luokan C AmpC- ja luokan D OXA-48-entsyymien vaikutuksesta.

Enmetatsobaktaami on sulbaktamin johdannainen ja beetalaktamaasin estäjä, joka on rakenteellisesti sukua penisilliinille. Enmetatsobaktaami sitoutuu beetalaktamaaseihin ja estää kefepiimin hydrolysoitumista. Se tehoaa luokan A laajakirjoiisiin beetalaktamaaseihin. Enmetatsobaktaami ei luotettavasti estä luokan A karbapenemaaseihin kuuluvaa Klebsiella pneumoniae -karbapenemaasia, eikä se estä luokan B, luokan C tai luokan D beetalaktamaaseja.

Resistenssi

Kefepiimi-enmetatsobaktaamiin mahdollisesti vaikuttavia bakteerien resistenssimekanismeja ovat mutantit tai hankitut PBP-proteiinit, ulkokalvon läpäisevyyden vähentyminen kumman tahansa yhdisteen suhteen, kumman tahansa yhdisteen aktiivinen ulospumppaus sekä resistenssi enmetatsobaktaamin estovaikutukselle ja kyky hydrolysoida kefepiimia.

Antibakteerinen vaikutus yhdistelmäkäytössä muiden lääkkeiden kanssa

Lääkevalmisteiden yhdistelmiä koskevissa *in vitro* -tutkimuksissa ei havaittu antagonistisia vaikutuksia kefepiimi-enmetatsobaktaamin ja atsitromysiinin, atstreonamin, klindamysiinin, daptomysiinin, doksisykliinin, gentamisiinin, levofloksasiinin, linetsolidin, metronidatsolin, trimetoprimi-sulfametoksatsolin tai vankomysiinin välillä.

Herkkyytestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyuden testausta koskevat MIC-arvon (pienen bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle kefepiimi-enmetatsobaktaamille, ja ne luetellaan täällä:

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

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Kefepiimin antimikrobisen vaikutuksen on osoitettu korreloivan parhaiten sen antovälin ajallisen prosenttiosuuden kanssa, jolloin vaikuttavan aineen vapaa pitoisuus on kefepiimi-enmetatsobaktaamin pienintä bakteerien kasvua estävää pitoisuutta suurempi (% fT > MIC). Enmetatsobaktaamin farmakokineettinen/farmakodynaaminen indeksi oli se ajallinen prosenttiosuus antovälistä, jolloin vaikuttavan aineen vapaa pitoisuus oli kynnyspitoisuutta suurempi (% fT > C_T).

Kliininen teho spesifisiä taudinaiheuttajia vastaan

Seuraavassa kunkin käyttöaiheen alla luetellut taudinaiheuttajat olivat herkkiä kefepiimi-enmetatsobaktaamille *in vitro*, ja teho niitä vastaan on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.

Komplisoituneet virtsatieinfektiot mukaan lukien pyelonefriitti

Gramnegatiiviset mikrobit:

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

Kliinistä tehoa seuraavia hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta olennaisia taudinaiheuttajia vastaan ei ole varmistettu, mutta *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne ovat herkkiä kefepiimille ja kefepiimi-enmetatsobaktaamille hankinnaisten resistenssimekanismien puuttuessa:

Gramnegatiiviset mikrobit:

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

Grampositiiviset mikrobit:

- *Staphylococcus aureus* (vain metisilliinille herkät)

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että seuraavat lajit eivät ole herkkiä kefepiimi-enmetatsobaktaamille:

- *Enterococcus* spp.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset EXBLIFEP-valmisteen käytöstä gramnegatiivisten mikrobien aiheuttamien infektioiden hoidossa (käyttöaiheissa ”komplisoituneiden virtsatieinfektioiden, mukaan lukien pyelonefriitin, hoito”, ”sairaalakeuhkokuumeen, mukaan lukien hengityskonehoitoon liittyvän keuhkokuumeen, hoito” ja ”bakteremiapotilaiden hoito, kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektiosta”) yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun potilaille, joilla oli komplisoitunut virtsatieinfektio, annettiin 2 g kefepiimia ja 0,5 g enmetatsobaktaamia 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon 8 tunnin välein, päivinä 1 ja 7 mitatut huippupitoisuudet plasmassa ($C_{\max}$) olivat kefepiimilla 87–100 mikrog/ml ja enmetatsobaktaamilla 17–20 mikrog/ml.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu merkittävää eroa $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa terveiden tutkittavien ja komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastavien potilaiden välillä.

Jakautuminen

Kefepiimi ja enmetatsobaktaami jakautuvat hyvin ruumiinnesteisiin ja kudoksiin mukaan lukien keuhkoputkien limakalvoihin. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella kefepiimin kokonaisjakautumistilavuus oli 16,9 litraa ja enmetatsobaktaamin 20,6 litraa.

Kefepiimistä noin 20 % sitoutuu seerumin proteiineihin seerumipitoisuudesta riippumatta. Enmetatsobaktaamin seerumin proteiineihin sitoutuminen on hyvin vähäistä.

Terveillä tutkittavilla tehty epiteelinesteen (ELF) tutkimus osoitti kefepiimin ja enmetatsobaktaamin keuhkoihin kulkeutuvien osuuksien olevan samankaltaisia, enimmillään 73 % ja 62 %, kun infuusion alkamisesta oli kulunut 8 tuntia. Biologinen jakautumiskerroin f_{AUC} (epiteelineste/plasma) koko 8 tunnin antovälillä oli kefepiimilla 47 % ja enmetatsobaktaamilla 46 %.

Biotransformaatio

Kefepiimi metaboloituu vähäisessä määrin. Päämetaboliitti on N-metyylipyrrolidiini (NMP), jonka osuus annetusta annoksesta on noin 7 %.

Enmetatsobaktaamin metaboloituminen maksassa on minimaalista.

Eliminaatio

Sekä kefepiimi että enmetatsobaktaami erittyvät pääasiassa muuttumattomina lääkeaineina munuaisten kautta.

Komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastaville potilaille samanaikaisesti annettujen 2 g:n kefepiimi- ja 500 mg:n enmetatsobaktaamiannosten keskimääräiset eliminaation puoliintumisajat olivat 2,7 tuntia ja 2,6 tuntia.

Kefepiimiannoksesta noin 85 % erittyi muuttumattomana virtsaan. Enmetatsobaktaamiannoksesta noin 90 % erittyi muuttumattomana virtsaan 24 tunnin kuluessa. Enmetatsobaktaamin munuaispuhdistuma oli keskimäärin 5,4 l/h ja kokonaispuhdistuma keskimäärin 8,1 l/h.

Toistuvat, 8 tunnin välein 7 päivän ajan laskimoon annetut kefepiimi- ja enmetatsobaktaami-infuusiot eivät johtaneet kummankaan lääkeaineen kumuloitumiseen terveillä tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kertainfuusiona laskimoon annetun kefepiimin ja enmetatsobaktaamin huippupitoisuudet plasmassa ($C_{\max}$) ja plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävät pinta-alat (AUC) suurenvat suhteessa annokseen tutkitulla annosvälillä (kefepiimilla 1–2 g ja enmetatsobaktaamilla 0,6–4 g).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kefepiimin farmakokinetiikkaa on tutkittu iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) miehillä ja naisilla. Iäkkäillä potilailla lääkkeen turvallisuus ja teho olivat samankaltaisia kuin aikuisilla yleensä, mutta iäkkäiden potilaiden munuaispuhdistuma oli pienempi ja eliminaation puoliintumisaika hieman pidempi. Annoksen muuttaminen on tarpeen iäkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Enmetatsobaktaamin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iäkkäiden potilaiden farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu kliinisesti oleellisia muutoksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kefepiimin $AUC_{0\text{inf}}$ -arvo, kun annosta ei muutettu, oli munuaistoiminnaltaan normaaleihin tutkittaviin verrattuna noin 1,9 kertaa suurempi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, noin 3 kertaa suurempi keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, noin 5 kertaa suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja noin 12 suurempi loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, joille annettiin dialyysihoitoa ennen kefepiimi-enmetatsobaktaamin antoa.

Enmetatsobaktaamin $AUC_{0\text{inf}}$ -arvo, kun annosta ei muutettu, oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 1,8 kertaa suurempi, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 3 kertaa suurempi, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 5 kertaa suurempi ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, joille annettiin dialyysihoitoa ennen kefepiimi-enmetatsobaktaamin antoa, noin 11 suurempi kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla tutkittavilla.

Systeemisen altistuksen ylläpitäminen samanlaisena kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla edellyttää annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika hemodialyysihoitoa saavilla tutkittavilla ($n = 6$) oli kefepiimin osalta 23,8 tuntia ja enmetatsobaktaamin osalta 16,5 tuntia annosta.

Hemodialyysipotilaiden annokset on annettava välittömästi dialyysin jälkeen (ks. kohta 4.2).

Tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, hemodialyysi suurensi systeemistä puhdistumaa, kun dialyysi tehtiin annon jälkeen (kefepiimin puhdistuma oli 2,1 l/h ja enmetatsobaktaamin puhdistuma 3,0 l/h), verrattuna siihen, kun dialyysi tehtiin ennen antoa kefepiimin puhdistuma oli 0,7 l/h ja enmetatsobaktaamin puhdistuma 0,8 l/h).

Kefepiimin puoliintumisaika jatkuvaa peritoneaalidialyysia saavilla potilailla oli 19 tuntia.

Lisääntynyt munuaispuhdistuma

Populaatiofarmakokineettistä mallia käyttävät simulaatiot osoittivat systeemisen altistuksen olevan 28 % pienempi potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma oli normaalia suurempi (> 150 ml/min), verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin (80–150 ml/min) potilaisiin.

Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka huomioiden infuusion kesto on suositeltavaa pidentää 4 tuntiin tällaisille potilaille asianmukaisen systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut kefepiimin 1 g:n kerta-annoksen jälkeiseen farmakokinetiikkaan.

Enmetatsobaktaamin metaboloituminen maksassa on minimaalista, ja on epätodennäköistä, että maksan vajaatoiminta vaikuttaa lääkeaineen farmakokinetiikkaan. Annosta ei näin ollen tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Kefepiimi-enmetatsobaktaamin farmakokinetiikkaa ei ole vielä arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kefepiimi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläimillä ei tehty pitkäaikaisia tutkimuksia karsinogeenisuuden arvioimiseksi.

Enmetatsobaktaami

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Enmetatsobaktaamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Yleinen toksisuus

Rotilla havaittiin annosriippuvaista glykokeenin kertymistä maksasoluihin ja siihen liittyvää maksan painon nousua, kun eläimille oli annettu pelkkää enmetatsobaktaamia laskimoon kerran päivässä 28 päivän ajan. Vastaavasti koirilla havaittiin yksittäisten solujen kystistä degeneraatiota/nekroosia ja kohonneita kolesterolia- ja maksaentsyymiarvoja, kun eläimille oli annettu pelkkää enmetatsobaktaamia laskimoon kerran päivässä vastaavan ajan.

Enmetatsobaktaamin maksavaikutukset eivät muuttuneet tai pahentuneet annettaessa enmetatsobaktaamia samanaikaisesti kefepiimin kanssa. Enmetatsobaktaamin ja kefepiimin enintään 4 viikkoa (rotilla) ja enintään 13 viikkoa (koirilla) kestäneen kerran päivässä laskimoon annon jälkeen hoitoon liittyviä maksahaittavaikutuksia (jotka korjautuivat ainakin osittain) havaittiin rotilla annoksella 250/500 mg/kg/vrk (AUC_{0-24} 195 mikrog*h/ml) ja koirilla annoksella 200/400 mg/kg/vrk (AUC_{0-24} 639 mikrog*h/ml). Nämä annokset vastasivat rotilla 0,86-kertaista ja koirilla 2,8-kertaista kliinistä altistusta suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen verrattuna (AUC_{0-24} 226 mikrog*h/ml). Rottien NOAEL-annos 125/250 mg/kg/vrk vastasi 0,57-kertaista ja koirien NOAEL-annos 50/100 mg/kg/vrk 0,71-kertaista kliinistä altistusta suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen verrattuna.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja kaniineilla tehdyssä enmetatsobaktaamin lisääntymistoksisuutta arvioivassa tutkimuksessa havaittiin kallon luutumisen hidastumista sekä rotilla että kaniineilla. Kaniineilla raportoitiin lisäksi implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä, sikiöiden keskipainon alentumista ja luustomuutoksia (rintalastan luiden yhteen kasvamista). Näitä vaikutuksia havaittiin kliinisesti oleellisilla annoksilla, ja niihin liittyi myös toksisuutta emolle. Rottien NOAEL-annos 250 mg/kg/vrk vastasi 1,14-kertaista ja kaniinien NOAEL-annos 50 mg/kg/vrk 1,10-kertaista kliinistä altistusta suurimmalla ihmisille suositellulla annoksella.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa F1-sukupolvessa havaittiin poikasten painon alenemista, vieroittamattomien poikasten kehityksen lievää viivästymistä sekä muutamalla uroksella motorisen toiminnan vähentymistä kypsyemisvaiheessa. Neljäntenä syntymänjälkeisenä päivänä lopetetuilla poikasilla ei havaittu poikkeavuuksia, lukuun ottamatta takaraajojen leesioita (käpälän kiertyminen ja/tai turvotus), jotka raportoitiin kahdella eri poikueisiin kuuluneella F2-sukupolven poikasella annoksella 500 mg/kg/vrk. F1-sukupolven NOAEL-annos 125 mg/kg/vrk vastasi 0,68-kertaista ja emon toksisuuden ja F2-sukupolven kehityksen NOAEL-annos 250 mg/kg/vrk 1,14-kertaista kliinistä altistusta suurimmalla ihmisille suositellulla annoksella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuosten kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Tämä lääkevalmiste on fysikaalisesti ja kemiallisesti yhteensopimaton seuraavien antibioottien kanssa: metronidatsoli, vankomysiini, gentamysiini, tobramysiinisulfaatti ja netilmisiinisulfaatti. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, lääkeaineet on annettava erillään toisistaan.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatetun injektiopullon sisältö on laimennettava välittömästi.

Laimentamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 6 tuntia jääkaappisäilytyksessä (2 °C–8 °C) ja sen jälkeen 2 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei pakkauksen avaamistapa tai valmisteen käyttökuntoon saattamiseen tai laimentamiseen käytetty menetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja -säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml:n injektiopullo (tyypin I kirkasta lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia) ja repäisysinetti.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu infusoitavaksi laskimoon. Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Infuusioliuoksen valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Annosten valmistaminen

Kefepiimi-enmetatsobaktaami on yhteensopiva 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuoksen, 5-prosenttisen glukoosi-injektioliuoksen sekä glukoosi-injektioliuoksen ja natriumkloridi-injektioliuoksen yhdistelmän (2,5 % glukoosia ja 0,45 % natriumkloridia) kanssa.

EXBLIFEP toimitetaan kuivana jauheena kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa, jonka sisältö on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava alla annettujen ohjeiden mukaisesti ennen laskimoon infusoimista.

Valmista tarvittava annos laskimoon infusoimista varten saattamalla injektiopullo käyttökuntoon seuraavien sekä jäljempänä olevan **taulukon 3** ohjeiden mukaisesti:

1. Vedä 10 ml yhteensopivaa injektioliuosta 250 ml:n infuusiopussista, ja saata sillä kefepiimi-enmetatsobaktaami-injektiopullo käyttökuntoon.
2. Liuota kuiva-aine pyörittämällä injektiopulloa varovasti. Käyttökuntoon saatetun kefepiimi-enmetatsobaktaamiliuoksen kefepiimipitoisuus on noin 0,20 g/ml ja enmetatsobaktaamipitoisuus noin 0,05 g/ml. Käyttökuntoon saatetun liuoksen määrä on noin 10 ml.

VAROITUS: KÄYTTÖKUNTOON SAATETTUA LIUOSTA EI SAA PISTÄÄ SUORAAN.

Ennen laskimoon infusoimista käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava **välittömästi** 250 ml:n infuusiopussissa (yhteensopivalla injektioliuksella). Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos vetämällä käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö tai osa sisällöstä alla olevan **taulukon 3** mukaisesti ja lisäämällä se takaisin infuusiopussiin.

3. Laimennetun liuoksen laskimoon infusoiminen on tehtävä 8 tunnin kuluessa, jos liuosta on säilytetty jääkaapissa (eli 2–8 °C:n lämpötilassa, kun liuosta on säilytetty jääkaapissa alle 6 tunnin ajan, ennen kuin sen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ja se infusoidaan huoneenlämpöisenä 2–4 tunnin kuluessa).

Taulukko 3: Kefepiimi-enmetatsobaktaamiannosten valmistaminen

Kefepiimi/ enmetatsobaktaamiannos	Injektiopullojen lukumäärä	Kustakin injektiopullostas vedettävä määrä laimentamista varten	Liuoksen lopullinen määrä infuusiopussissa
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Koko sisältö (noin 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (hävitä käyttämättä jäävä osa)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (hävitä käyttämättä jäävä osa)	242,5 ml

Tarkasta injektiopullo ennen käyttöä. Injektiopulloa saa käyttää vain, jos liuksessa ei näy hiukkasia. Käytä ainoastaan kirkkaita liuoksia.

Kuten muut kefalosporiinit, kefepiimi-enmetatsobaktaamiliuokset voivat muuttua säilytysolosuhteista riippuen kellertäviksi tai kellanruskeiksi. Tämä ei kuitenkaan vaikuta negatiivisesti valmisteen tehoon.

Valmistettu liuos on annettava infuusiona laskimoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1794/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
kefepiimi/enmetatsobaktaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 2 g:aa kefepiimia vastaavan määrän
kefepiimidihydrokloridimonohydraattia ja 0,5 g enmetatsobaktaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1794/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXBLIFEP 2 g/0,5 g kuiva-aine välikonsentraattia varten
kefepiimi/enmetatsobaktaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 2 g:aa kefepiimia vastaavan määrän
kefepiimidihydrokloridimonohydraattia ja 0,5 g enmetatsobaktaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraattia varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Advanz Pharma Limited
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1794/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

EXBLIFEP 2 g/0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos kefepiimi/enmetatsobaktaami

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä EXBLIFEP on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät EXBLIFEP-valmistetta
3. Miten EXBLIFEP-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EXBLIFEP-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EXBLIFEP on ja mihin sitä käytetään

EXBLIFEP on antibiootti. Se sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

- kefepiimia, joka kuuluu neljännen sukupolven kefalosporiineiksi kutsuttujen antibioottien ryhmään ja joka voi tappaa tiettyjä bakteereja
- enmetatsobaktaamia, joka estää beetalaktamaaseiksi kutsuttujen entsyymien toimintaa. Nämä entsyymit tekevät bakteereista vastustuskykyisiä kefepiimille hajottamalla antibiootin ennen kuin se voi vaikuttaa. Estämällä beetalaktamaasien toimintaa enmetatsobaktaami tehostaa kefepiimin bakteereja tappavaa vaikutusta.

EXBLIFEP-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien hoitoon:

- komplisoituneet (vaikeat) virtsatieinfektiot (virtsarakossa ja munuaisissa)
- tietyt keuhkokuumeen (keuhkoinfektioiden) tyypit, joita esiintyy sairaalahoidossa

EXBLIFEP-valmistetta käytetään myös bakteremian (bakteerien esiintyminen veressä) hoitoon silloin, kun se on aiheuttanut tai mahdollisesti aiheuttanut jonkin edellä mainituista infektioista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät EXBLIFEP-valmistetta

Älä käytä EXBLIFEP-valmistetta

- jos olet allerginen kefepiimille, enmetatsobaktaamille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen kefalosporiineille. Kefalosporiinit ovat antibiootteja, joita käytetään monien erilaisten infektioiden hoitoon.
- jos olet saanut vaikean allergisen reaktion beetalaktaamiantibiooteille (kuten penisilliineille, karbapeneemeille tai monobaktaameille) (tällaisen reaktion oireita voivat olla esimerkiksi vaikea ihon kesiminen, käsien, kasvojen, jalkaterien, huulien, kielen tai nielun turvotus tai nielemis- tai hengitysvaikeudet).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa **ennen kuin** käytät EXBLIFEP-valmistetta:

- jos olet allerginen kefalosporiineille, penisilliineille tai muille antibiooteille (ks. ”Älä käytä EXBLIFEP-valmistetta”)
- jos sinulla on tai on ollut astma tai saat herkästi allergisia reaktioita. Lääkäri tarkkailee sinua allergisen reaktion merkkien varalta, kun sinulle annetaan tätä lääkettä ensimmäisen kerran (ks. kohta 4).
- jos sinulla on munuaisongelmia. Lääkärin on ehkä muutettava tämän lääkkeen annosta.
- jos olet menossa veri- tai virtsakokeisiin. Tämä lääke saattaa muuttaa joidenkin kokeiden tuloksia (ks. kohta 4).

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa EXBLIFEP-valmisteen käytön **aikana**:

- jos sinulla esiintyy voimakasta tai pitkään jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai heti sen jälkeen. Tämä saattaa olla merkki paksusuolitulehduksesta, ja se vaatii välitöntä lääkärinhoitoa.
- jos epäilet saaneesi uuden infektion pitkään jatkuneen EXBLIFEP-valmisteen käytön aikana. Infektion aiheuttaja saattaa olla mikrobi, joka ei ole herkkä kefepiimille, jolloin EXBLIFEP-hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja EXBLIFEP

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- muut antibiootit, etenkin aminoglykosidit (kuten gentamisiini) tai nesteenpoistolääkkeet (diureetit, kuten furosemiidi). Munuaistesi toimintaa on seurattava, jos käytät tällaisia lääkkeitä.
- veren hyytymistä estävät lääkkeet (kumariiniantikoagulantit, kuten varfariini). Näiden lääkkeiden teho saattaa voimistua, kun otat EXBLIFEP-valmistetta.
- bakteriostaattiset antibiootit. Nämä lääkkeet saattavat vaikuttaa EXBLIFEP-valmisteen tehoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkäri kertoo sinulle, voitko saada EXBLIFEP-hoitoa raskauden aikana.

EXBLIFEP saattaa erittyä äidinmaitoon. Jos imetät, lääkäri päättää, onko sinun lopetettava imetys rintaruokinta vai pidättäydytäänkö EXBLIFEP-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapsellesi ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke saattaa aiheuttaa huimausta, mikä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinulla esiintyy huimausta, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin huimaus on mennyt ohi.

3. Miten EXBLIFEP-valmistetta käytetään

Lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen antaa tämän lääkkeen sinulle infuusiona (tiputuksena) laskimoon (suoraan verenkiertoon). Infuusio annetaan joko kahden tai neljän tunnin kestoisena sairastamasi infektion tyypin ja munuaistesi toiminnan mukaan.

Suositteltu annos on yksi injektiopullo (2 g kefepiimia ja 0,5 g enmetatsobaktaamia) 8 tunnin välein.

Hoidon pituus on yleensä 7–14 päivää. Pituus riippuu infektion vaikeusasteesta ja paikasta sekä siitä, miten elimistösi reagoi hoitoon.

Jos sinulla on munuaisongelmia, lääkärin on ehkä muutettava annostasi tai sitä, miten usein EXBLIFEP-valmistetta annetaan sinulle (ks. kohta 2: Varoitukset ja varotoimet).

Jos käytät enemmän EXBLIFEP-valmistetta kuin sinun pitäisi

Koska tämän valmisteiden antaa lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen, on epätodennäköistä, että sinulle annetaan liikaa EXBLIFEP-valmistetta. Jos kuitenkin epäilet saaneesi väärän annoksen, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos unohdat käyttää EXBLIFEP-valmistetta

Jos et ole mielestäsi saanut EXBLIFEP-annosta, kerro siitä välittömästi lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

Harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta

- anafylaktinen (allerginen) reaktio ja angioedeema, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Merkkejä ja oireita voivat olla äkillinen huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus, vaikea ihottuma ja nielemis- tai hengitysvaikeudet.

Tuntemattomat: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nämä on voimakkaita, vakavia ihoreaktioita. Ne voivat ilmetä rakkulaisina tai rakkulattomina ihottumina sekä ihoärsytyksenä, suun, nielun, silmien seudun, nenän ja sukupuolielinten seudun haavaumina tai turvotuksena sekä kuumeena ja influenssan kaltaisina oireina. Ihottumat saattavat muuttua vakaviksi, laajalle levinneiksi ihovaurioiksi (orvaskeden ja pinnallisten limakalvojen kesiminen), jotka voivat olla hengenvaarallisia.

Muut haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset, joita saattaa esiintyä EXBLIFEP-hoidon jälkeen, on lueteltu alla.

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä

Verikokeissa havaittavat haittavaikutukset:

- positiivinen Coombsin koe (verikoe veren punasoluja vastaan hyökkäävien vasta-aineiden havaitsemiseksi).

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- infuusiokohdan laskimotulehdus (infuusiokohdan tulehdus, joka aiheuttaa kipua, turvotusta ja punoitusta laskimoa myöten)
- infuusiokohdan reaktio, kipu ja tulehdus
- ripuli
- ihottuma
- päänsärky

Verikokeissa havaittavat haittavaikutukset:

- veren maksaentsyymipitoisuuksien nousu

- veren bilirubiinipitoisuuden nousu (maksan erittämä aine)
- veren amylaasipitoisuuden nousu (hiilihydraattien sulattamista edistävä entsyymi)
- veren lipaasipitoisuuden nousu (rasvan sulattamista edistävä entsyymi)
- veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden nousu (elimistön solu- ja kudosaaurioiden merkkiaine)
- valkosolumäärän muutokset (eosinofilia)
- alhainen punasolumäärä (anemia)
- veren hyyttymisen hidastuminen.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttamaan infektiin liittyvä kivulias, voimakas ripuli
- suun sieni-infektio
- emätininfektio
- paksusuolitulehdus, joka aiheuttaa ripulia ja johon liittyy yleensä ulosteen verisyyttä ja limaisuutta
- huimaus, pahoinvointi, oksentelu
- ihon punoitus, nokkosihottuma, kutina
- kuume
- infuusiokohdan tulehdus

Verikokeissa havaittavat hättävähäikutukset:

- tiettyjen verisolujen alhaiset määrät (*leukopenia, neutropenia, trombositopenia*)
- veren urea- ja kreatiniinipitoisuuksien nousu (merkkejä munuaisten toiminnan heikentymisestä).

Harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta

- hengenahdistus
- vatsakipu, ummetus
- sieni-infektio
- kouristuskohotukset
- makuaistin muutokset
- ihon kihelmöinti, pistely tai puutuminen
- emättimen tai emättimen seudun kutina
- allerginen ihottuma
- vilunväristykset
- verisuonten laajentuminen.

Tuntemattomat: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- kooma
- tajunnantason lasku
- enkefalopatia (haitallisen aineen tai infektion aiheuttama aivojen toimintahäiriö)
- tajunnantilan muutos
- lihasten nykiminen
- sekavuus, aistiharhat
- väärä positiivinen tulos sokerivirtsaisuuden (*glukosurian*) havaitsemiseksi tehtävässä kokeessa
- munuaisongelmat (munuaisten vajaatoiminta, rakenteelliset muutokset tai toimintahäiriö)
- verenvuoto
- erythema multiforme (ihottuma, joka voi muuttua rakkulaiseksi, ja joka muistuttaa pieniä maalitauluja (tummat pisteet, joiden ympärillä on vaaleampi alue ja ulompana tumma rengas)

Verikokeissa havaittavat hättävähäikutukset:

- granulocyteiksi kutsuttujen valkosolujen hyvin alhainen määrä (*agranulosytoosi*)
- punasolujen ennenaikainen tuhoutuminen (*hemolyttinen anemia*)
- alhainen punasolumäärä, joka johtuu luuytimen kyvyttömyydestä tuottaa riittävästi uusia soluja (*aplastinen anemia*).

Hättävähäikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EXBLIFEP-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot: Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen: Liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 6 tunnin ajan ennen käyttöä.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä heti.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EXBLIFEP sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat kefepiimi ja enmetatsobaktaami.
- Yksi injektiopullo sisältää 2 g:aa kefepiimia vastaavan määrän kefepiimidihydrokloridimonohydraattia ja 0,5 g enmetatsobaktaamia.
- Muu aine on L-arginiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

EXBLIFEP on valkoinen tai kellertävä jauhe (kuiva-aine välikonsentraattia varten), joka toimitetaan 20 ml:n lasisessa injektiopullossa, jossa on bromobutylikumitulppa ja repäisysinetti.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Advanz Pharma Limited
Unit17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Irlanti
+44 (0)208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Liuoksen valmistaminen

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu infusoitavaksi laskimoon. Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Infuusioliuoksen valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Annosten valmistaminen

Kefepiimi-enmetatsobaktaami on yhteensopiva 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuoksen, 5-prosenttisen glukoosi-injektioliuoksen sekä glukoosi-injektioliuoksen ja natriumkloridi-injektioliuoksen yhdistelmän (2,5 % glukoosia ja 0,45 % natriumkloridia) kanssa.

EXBLIFEP toimitetaan kuivana jauheena kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa, jonka sisältö on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava alla annettujen ohjeiden mukaisesti ennen laskimoon infusoimista.

Valmista tarvittava annos laskimoon infusointia varten saattamalla injektiopullo käyttökuntoon seuraavien sekä jäljempänä olevan **taulukon 1** ohjeiden mukaisesti:

1. Vedä 10 ml yhteensopivaa injektioliuosta 250 ml:n infuusiopussista, ja saata sillä kefepiimi-enmetatsobaktaami-injektiopullo käyttökuntoon.
2. Liuota kuiva-aine pyörittämällä injektiopulloa varovasti. Käyttökuntoon saatetun kefepiimi-enmetatsobaktaamiliuoksen kefepiimipitoisuus on noin 0,20 g/ml ja enmetatsobaktaamipitoisuus noin 0,05 g/ml. Käyttökuntoon saatetun liuoksen määrä on noin 10 ml.

VAROITUS: KÄYTTÖKUNTOON SAATETTUA LIUOSTA EI SAA PISTÄÄ SUORAAN.

Ennen laskimoon infusoimista käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava **välittömästi** 250 ml:n infuusiopussissa (yhteensopivalla injektioliuoksella). Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos vetämällä käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö tai osa sisällöstä alla olevan **taulukon 1** mukaisesti ja lisäämällä se takaisin infuusiopussiin.

3. Laimennetun liuoksen laskimoon infusoiminen on tehtävä 8 tunnin kuluessa, jos liuosta on säilytetty jääkaapissa (eli 2–8 °C:n lämpötilassa, kun liuosta on säilytetty jääkaapissa alle 6 tunnin ajan, ennen kuin sen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi ja se infusoidaan huoneenlämpöisenä 2–4 tunnin kuluessa).

Taulukko 1: Kefepiimi-enmetatsobaktaamiannosten valmistaminen

Kefepiimi/ enmetatsobaktaamiannos	Injektio- pullojen lukumäärä	Kustakin injektiopullosta vedettävä määrä laimentamista varten	Liuoksen lopullinen määrä infuusiopussissa
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Koko sisältö (noin 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (hävitä käyttämättä jäävä osa)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (hävitä käyttämättä jäävä osa)	242,5 ml

Tarkasta injektiopullo ennen käyttöä. Injektiopulloa saa käyttää vain, jos liuoksessa ei näy hiukkasia. Käytä ainoastaan kirkkaita liuoksia.

Kuten muut kefalosporiinit, kefepiimi-enmetatsobaktaamiliuokset voivat muuttua säilytysolosuhteista riippuen kellertäviksi tai kellanruskeiksi. Tämä ei kuitenkaan vaikuta negatiivisesti valmisteen tehoon.

Valmistettu liuos on annettava infuusiona laskimoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.