

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur cefepím tvíhýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 2 g af cefepími og 0,5 af enmetazóbaktami.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvít til gulleitt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

EXBLIFEP er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1):

- Flóknur þvagfærasýkingum, þ.m.t. nýrna- og skjóðubólgu
- Lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélategndri lungnabólgu

Meðferð fullorðinna sjúklinga með bakteríublóðsmit (bacteraemia) í tengslum við eða sem grunur er á að tengist einhverri þeirra sýkinga sem taldar eru upp hér að ofan.

Taka þarf tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrir flóknar þvagfærasýkingar, þ.m.t. nýrna- og skjóðubólgu, er ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi 2 g/0,5 g af cefepím/enmetazóbaktam á 8 klukkustunda fresti gefið með innrennsli í bláæð á 2 klukkustundum.

Hjá sjúklingum með aukna nýrnaúthreinsun (gauklasíunarhraði > 150 ml/mín.) er mælt með að lengja innrennslistímann í 4 klst. (sjá kafla 5.2).

Fyrir lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélategnda lungnabólgu, er ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi 2 g/0,5 g cefepím/enmetazóbaktam á 8 klukkustunda fresti gefið sem innrennsli í bláæð á 4 klukkustundum.

Vanalegur meðferðartími er 7 til 10 dagar. Almenn séð ætti lyfjagjöf ekki að vara skemur en 7 daga og ekki lengur en 14 daga. Hjá sjúklingum með bakteríublóðsmit getur verið þörf á meðferð í allt að 14 daga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum eingöngu á grundvelli aldurs (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagt er að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem eru með heildar áætlaðan gauklasiunarhraða (eGFR) sem er innan við 60 ml/mín. (sjá kafla 5.2). Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með mismikið skerta nýrnastarfsemi er tilgreindur í töflu 1.

Sjúklingar sem eru í samfelldri skilunarmeðferð (CRRT) þurfa stærri skammt en sjúklingar í blóðskilun. Hjá sjúklingum í samfelldri skilunarmeðferð þarf að aðlaga skammtinn samkvæmt CRRT úthreinsun (Cl_{CRRT} í ml/mín.).

Hjá sjúklingum með breytilega nýrnastarfsemi skal fylgjast með þéttni kreatínins í sermi og eGFR að minnsta kosti daglega og aðlaga skammta af EXBLIFEP samkvæmt því.

Hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélategnda lungnabólgu, ætti innrennslistími að vera 4 klst. óháð skerðingu á nýrnastarfsemi.

Tafla 1: Ráðlagður skammtur af EXBLIFEP hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Heildar eGFR (ml/mín.)	Ráðlögð skammtagjöf með EXBLIFEP (cefepím og enmetazóbaktam)	Skammtabi I
Vægt (60 - <90)	cefepím 2 g og enmetazóbaktam 0,5 g	Á 8 klst. fresti
Miðlungs (30 - <60)	cefepím 1 g og enmetazóbaktam 0,25 g	Á 8 klst. fresti
Verulegt (15 - <30)	cefepím 1 g og enmetazóbaktam 0,25 g	Á 12 klst. fresti
Nýrnasjúkdómur á lokastigi (<15)	cefepím 1 g og enmetazóbaktam 0,25 g	Á 24 klst. fresti
Sjúklingar sem þurfa blóðskilun	hleðsluskammtur af cefepími 1 g og enmetazóbaktami 0,25 g á fyrsta degi meðferðar og cefepími 0,5 g og enmetazobactami 0,125 g eftir það (á 24 klukkustunda fresti en eftir blóðskilun á blóðskilunardögum)	Á 24 klst. fresti
Sjúklingar sem gangast undir samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	cefepím 2 g og enmetazóbaktam 0,5 g	Á 48 klst. fresti

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

EXBLIFEP er gefið með innrennsli í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ofnæmi fyrir bakteríulyfjum úr cefalósporín flokki.
- Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmisviðbrögð, alvarleg húðviðbrögð) fyrir einhverjum öðrum lyfjum í beta-laktam bakteríulyfjaflokki (t.d. penisillín-, karbapenem- eða mónóbaktam-lyfjum).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum og stundum banvænum ofnæmisviðbrögðum með cefepími og cefepím-enmetazóbaktami (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir öðrum beta-laktam sýklalyfjum kunna einnig að vera með ofnæmi fyrir cefepím-enmetazóbaktami. Áður en meðferð er hafin skal ganga úr skugga um hvort sjúklingurinn sé með sögu um ofnæmisviðbrögð við beta-laktam sýklalyfjum (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við gjöf cefepím-enmetazóbaktams sjúklinga með sögu um astma eða ofnæmishneigð.

Fylgjast verður vandlega með sjúklingnum við fyrstu gjöf lyfsins. Ef ofnæmisviðbrögð koma fyrir skal hætta meðferð tafarlaust og hefja viðeigandi bráðameðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Það þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem eru með heildar eGFR sem er innan við 60 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá afturkræfum heilakvilla (röskun á meðvitund, þ.m.t. ringlun, ofskynjanir, hugstol og dá), vöðvarkrakampa, flogum (þ.m.t. síflogum án krampa) og/eða nýrnabilun með cefepími/enmetazóbaktami þegar skammtur hefur ekki verið minnkaður hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í sumum tilvikum var greint frá eiturverkunum á taugar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þrátt fyrir skammtaádlögun.

Fylgjast verður vandlega með nýrnastarfsemi ef gefin eru lyf sem geta haft eiturverkanir á nýru, svo sem aminóglýkósíð og öflug þvagræsilyf, samhliða cefepím-enmetazóbaktami.

Niðurgangur af völdum *Clostridioides difficile*

Greint hefur verið frá niðurgangi af völdum *Clostridioides difficile* við notkun cefepím-enmetazóbaktams og getur alvarleiki þess verið frá því að vera vægur til þess að vera banvæn ristilbólga. Hafa skal niðurgang af völdum *Clostridioides difficile* í huga hjá sjúklingum sem fá niðurgang meðan á gjöf með cefepím-enmetazóbaktams stendur eða í kjölfar hennar. Íhuga skal að hætta meðferð með cefepím-enmetazóbaktami og veita stuðningsmeðferð samhliða sértækri meðferð við *C. difficile*. Ekki má gefa lyf sem hindra þarmahreyfingar.

Ónæmar örverur

Notkun cefepím-enmetazóbaktam getur leitt til ofvaxtar á ónæmum örverum, sem getur leitt til þess að gera þurfi hlé á meðferð eða grípa til annarra viðeigandi ráðstafana.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta byggt á aldri. Þar sem líklegra er að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi, skal gæta varúðar við ákvörðun skammta og fylgjast með nýrnastarfsemi þeirra.

Takmarkanir á klínískum upplýsingum

Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga

Notkun cefepím-enmetazóbaktams til að meðhöndla sjúklinga með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengda lungnabólgu, byggist á reynslu af cefepími einu og sér og lyfjahvarfa-lyfhrifagreiningum á cefepím-enmetazóbaktami.

Takmarkanir á bakteríuhamlandi virkni

Cefepím hefur litla eða enga virkni gegn meirihluta gramjávæðra örvera og loftfælinna baktería (sjá kafla 4.2 og 5.1). Nota skal fleiri bakteríulyf þegar vitað er eða grunur leikur á að viðkomandi sýklar eigi þátt í sýkingarferlinu.

Bakteríuhamlandi virkni enmetazóbaktams nær yfir betalaktamasa með aukna virkni (extended spectrum β -lactamases) í flokki A. Enmetazóbaktam hefur ekki áreiðanlega hamlandi virkni á *Klebsiella pneumoniae* karbapenemasa (KPC) í karbapenemasa flokki A og hamlar ekki betalaktamasa í flokki B, C eða D. Cefepím er almennt stöðugt gagnvart vatnsrofi af AmpC betalaktamasa í flokki C og D OXA-48 karbapenemasa í flokki D (sjá kafla 5.1).

Truflun á sermisprófum

Meðferð með cefepím-enmetazóbaktami getur valdið jákvæðu Coombs-prófi með beinum eða óbeinum hætti, án þess að blóðlýsa greinist, eins og sést hefur með cefepími.

Cefalósporín-sýklalyf geta framkallað falskar jákvæðar niðurstöður fyrir glúkósa í þvagi með prófum sem byggja á afoxun kopars (Benedict's- eða Fehlings-laun eða með Clinitest töflum), en ekki fyrir sykursmigu með prófum sem byggja á ensímum (glúkósaoxídas). Því er mælt með því að nota glúkósaapróf sem byggja á ensímfræðilegum glúkósaoxídasasahvörfum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með enmetazóbaktami.

Hins vegar, byggt á *in vitro* rannsóknum og með tilliti til brotthvarfsleiðar, eru líkur á milliverkunum fyrir enmetazóbaktam litlar.

Samhliða meðferð með bakteríuhemjandi sýklalyfjum getur haft truflandi áhrif á verkun beta-laktam sýklalyfja. Cefalósporín-sýklalyf geta aukið verkun segavarnarlyfja sem innihalda kúmarín eins og sést hefur með cefepími.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Meðgangi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun cefepím-enmetazóbaktams hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun við viðeigandi klíniska útsetningu fyrir enmetazóbaktami án vísbindinga um vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3). Enmetazóbaktam má ekki nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef ávinningur fyrir móður vegur þyngra en áhætta fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Eðlisefnafræðilegar upplýsingar benda til þess að cefepím-enmetazóbaktam skiljist út í brjóstamjólki og sýnt hefur verið fram á að cefepím-enmetazobactam skilst út í mjólk hjá rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með cefepím-enmetazóbaktami.

Frjósemi

Áhrif cefepíms og enmetazóbaktams á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Í dýrarannsóknnum sást engin skerðing á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum sem fengu meðferð með cefepími eða enmetazóbaktami (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

EXBLIFEP hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Hugsanlegar aukaverkanir eins og breytt meðvitundarstig, sundl, ringlun eða ofskynjanir geta haft áhrif hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.4, 4.8 og 4.9).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 3. stigs rannsókninni voru hækkun á alanín aminótransferasa (ALAT) (4,8%), hækkun á aspartat aminótransferasa (ASAT) (3,5%), niðurgangur (2,9%) og bláæðabólga á innrennslisstað (1,9%). Alvarlega aukaverkunin *Clostridioides difficile* ristilbólga kom fram hjá 0,2% (1/516).

Tafla með aukaverkunum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með cefepími einu sér í klínískum rannsóknum eða í eftirliti eftir markaðssetningu og/eða hafa greinst í 2. eða/og 3. stigs rannsóknum með cefepím-enmetazóbaktami.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffæraflokki, tíðni og kjörheiti samkvæmt MedDRA. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2. Tíðni aukaverkana flokkuð eftir líffærum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Kjörheiti MedDRA
Sýkingar af völdum sýkla og snykjudyra	Sjaldgæfar	Niðurgangur af völdum <i>Clostridioides difficile</i> , candidasýking í munni ^a , sýking í leggöngum
	Mjög sjaldgæfar	Candida sýking ^a
Blód og eitlar	Mjög algengar	Jákvætt Coombs-próf ^a
	Algengar	Lengdur prótrombíními ^a , tromboplastíními lengdur að hluta ^a , blóðleysi ^a , rauðkyrmingager ^a

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Kjörheiti MedDRA
	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð ^a , daufkyrningafæð ^a
	Tíðni ekki þekkt	Vanmyndunarblóðleysi ^b , rauðlosblóðleysi ^b , kyrningahrap ^a
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð ^a , ofsabjúgur ^a , ofnæmishúðbólga
	Tíðni ekki þekkt	Bráðafnæmislost ^a
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt	Fölsk jákvæð niðurstaða fyrir glúkósa í þvagi ^a
Geðræn vandamál	Tíðni ekki þekkt	Ringlunarástand ^a , ofskynjanir ^a
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Sundl
	Mjög sjaldgæfar	Krampi ^a , náladofi ^a , bragðskynstruflun
	Tíðni ekki þekkt	Dá ^a , hugstol ^a , heilakvilli ^a , breytt meðvitundarstig ^a , vöðvaykkjakrampi ^a
Æðar	Algengar	Bláæðabólga á innrennslisstað
	Mjög sjaldgæfar	Æðavíkkun ^a
	Tíðni ekki þekkt	Blæðing ^b ,
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Mæði ^a
Meltingarfæri	Algengar	Niðurgangur
	Sjaldgæfar	Sýndarhimmuristilbólga, ristilbólga, uppköst, ógleði,
	Mjög sjaldgæfar	Kviðverkir, hægðatregða
Lifur og gall	Algengar	Hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á bílirúbíni í blóði, hækkun á alkalískum fosfatasa
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot
	Sjaldgæfar	Roði, ofsakláði, kláði
	Tíðni ekki þekkt	Eitrunardreplos húðþekju ^b , Stevens- Johnson heilkenni ^b , regnbogaroðaþrot ^b
Nýru og þvagsfæri	Sjaldgæfar	Hækkun á þvagefni í blóði, hækkun á kreatíníni í blóði
	Tíðni ekki þekkt	Nýrnabilun ^a , eitrunarnýrnakvilli ^b
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög sjaldgæfar	Kláði í sköpum og leggöngum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Viðbrögð á innrennslisstað, verkur á stungustað, bólga á stungustað
	Sjaldgæfar	Sótthiti ^a , bólga á innrennslisstað
	Mjög sjaldgæfar	Kuldahrollur ^a

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Kjörheiti MedDRA
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Algengar	Hækkuð gildi amýlasa, hækkuð gildi lípasa, hækkuð gildi laktat dehydrógenasa

^a: Aukaverkanir sem aðeins var greint frá með cefepími.

^b: Aukaverkanir sem almennt er viðurkennt að megi rekja til annarra efnasambanda í lyfjaflokknum (þekkt áhrif lyfjaflokks).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Einkenni ofskömmunar eru meðal annars heilakvilli (röskun á meðvitund, þ.m.t. ringlun, ofskynjanir, hugstol og dá), vöðvarykkjakrampi og flog (sjá kafla 4.8).

Meðhöndlun

Ofskömmun fyrir misgáning hefur átt sér stað þegar sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru gefnir stórir skammtar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ef um er að ræða alvarlega ofskömmun, sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, mun blóðskilun hjálpa til við að fjarlægja cefepím og enmetazóbaktam úr líkamanum; kviðskilun skilar engu gagni (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, önnur beta-laktam bakteríulyf, fjórða kynslóð cefalósporín ATC-flokkur: J01DE51

Verkunarháttur

Cefepím hefur bakteríudrepani áhrif með því að hamla nýmyndun peptíðóglýkan frumveggja hjá bakteríum, sem er afleiðing þess að hafa bundist við pensillínbindandi prótein og hamlað virkni þeirra. Cefepím er almennt stöðugt gagnvart vatnsrofi AmpC í flokki C og OXA-48 ensínum í flokki D.

Enmetazóbaktam er penisillínsýru súlfón beta-laktamasa hemill með efnabyggingu sem er skyld penisillíni. Enmetazóbaktam binst betalaktamasa og kemur í veg fyrir vatnsrof cefepíms. Það er virkt gegn ESBL í flokki A. Enmetazóbaktam hefur ekki áreiðanlega hamlandi virkni á karbapenemasa KPC í flokki A í og hamlar ekki beta-laktamasa í flokki B, C eða D.

Ónæmi

Ónæmisferlar baktería sem geta hugsanlega haft áhrif á cefepím-enmetazóbaktam geta verið stökkbreytt eða áunnin pensillínbindandi prótein, minnkun á gegndræpi ytri himnu fyrir öðru hvoru efnanna, virkt útlæði á öðru hvoru efnanna og beta-laktamasa ensím sem hömlun enmetazóbaktam verkar ekki á og geta valdið vatnsrofi cefepíms.

Bakteríuhamlandi virkni samhliða öðrum lyfjum

Ekki var sýnt fram á mótverkandi áhrif í *in vitro* rannsóknum á samsettri lyfjagjöf með cefepím-enmetazóbaktami og azitrómýsíní, aztreónami, clindamýcíní, daptomýcíní, doxýcýklíní, gentamísíní levofloxacíní, linezólídi, metrónidazólí, trimetóprímsúlfametoxazólí eða vankómýsíní.

Viðmiðunarmörk við næmisprófun

Viðmiðunarmörk lágmarksheftistyrks (Minimum Inhibitory Concentration (MIC) sem notuð eru til að túlka næmisprófanir hafa verið sett fram af Evrópunefnd um næmisprófanir (EUCAST) fyrir cefepím-enmetazóbaktam og eru skráð hér: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Sýnt hefur verið að örverueyðandi virkni cefepíms hefur bestu fylgni við hlutfall þess tíma innan skammtabilins þar sem þéttni óbundins virks efnis var yfir lágmarksheftistyrk cefepím-enmetazóbaktams (% fT >lágmarksheftistyrkur). Fyrir enmetazóbaktam er lyfjahvarfa-lyfhrifastuðullinn (PK-PD) hlutfall þess tíma innan skammtabilisins þar sem þéttni óbundins virks efnis var yfir þröskuldsþéttni (% fT >C_T).

Klínísk verkun gegn tilteknum sýklum

Sýnt hefur verið fram á verkun í klínískum rannsóknum gegn þeim sýklum sem voru næmir fyrir cefepím-enmetazóbaktami *in vitro*.

Flóknar þvagfærasýkingar, þ.m.t. nýrna- og skjóðubólga

Gramneikvæðar örverur:

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

Klínísk verkun hefur þó ekki verið staðfest gegn eftirfarandi sýklum sem geta haft þýðingu fyrir samþykktar ábendingar þó að rannsóknir *in vitro* bendi til þess að þeir geti verið næmir fyrir cefepími og cefepím-enmetazóbaktami ef ekki eru til staðar áunnir ónæmisferlar:

Gramneikvæðar örverur:

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

Gramjákvæðar örverur:

- *Staphylococcus aureus* (á aðeins við meticillín-næma)

In vitro upplýsingar benda til þess að eftirfarandi tegundir sé ekki næmar fyrir cefepím-enmetazóbaktami:

- *Enterococcus* spp.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á EXBLIFEP hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðhöndlun sýkinga af völdum gramneikvæðra örvera (fyrir aðalábendingarnar „Meðferð við flóknum þvagfærasýkingum, þ.m.t. nýrna- og skjóðubólgu“, „Lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengda lungnabólgu“ og „Meðferð fullorðinna sjúklinga með bakteríublóðsmit (bacteraemia) í tengslum við eða sem grunur er á að tengist einhverri þeirra sýkinga sem taldar eru upp hér að ofan“) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf í bláæð (i.v.) með 2 g af cefepími og 0,5 g af enmetazóbaktami á 2 klukkustundum hjá sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar og gjöf á 8 klst. fresti var hámarksplasmaþéttni (C_{max}) sem metin var á 1. degi og 7. degi 87 – 100 mcg/ml fyrir cefepím og 17 – 20 mcg/ml fyrir enmetazóbaktam.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var enginn marktækur munur á C_{max} og AUC á milli heilbrigðra sjálfbodaliða og sjúklinga með flóknar þvagfærasýkingar.

Dreifing

Cefepím og enmetazóbaktam dreifist vel í líkamsvökva og vefjum, þar með talið berkjuslímhúð. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, var heildardreifingarrúmmál 16,9 l fyrir cefepím og 20,6 l fyrir enmetazóbaktam.

Binding cefepíms við sermisprótein er u.þ.b. 20% og er óháð þéttni þess í sermi. Próteinbinding enmetazóbaktams í sermi er hverfandi.

Rannsókn á vökva í þekjuvef (epithelial lining fluid [ELF]) hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum sýndi að cefepím og enmetazóbaktam höfðu svipaða gegnferð í lungu eða allt að 73% við 8 klst. eftir upphaf innrennslis fyrir cefepím og 62% við 8 klst. eftir upphaf innrennslis fyrir enmetazóbaktam, þar sem stuðull fyrir dreifingu í líkamanum fAUC (ELF/plasma) yfir allt 8 klst. tímabilið milli skammta var 47% fyrir cefepím og 46% fyrir enmetazóbaktam.

Umbrot

Cefepím umbrotnar að litlu leyti. Aðalumbrotsefnið er N-metýlpýrrólidín (NMP) sem er um það bil 7% af gefnum skammti.

Enmetazóbaktam umbrotnar að litlu leyti í lifur.

Brotthvarf

Cefepím og enmetazóbaktam skilst fyrst og fremst um nýru sem óbreytt efni.

Meðalhelmingunartími brotthvarfs cefepíms 2 g og enmetazóbaktams 500 mg í samsettri meðferð hjá sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar var 2,7 klst. og 2,6 klst., talið upp í sömu röð.

Um það bil 85% af gefnum skammti af cefepími skilst út óbreytt í þvagi.

Um það bil 90% af enmetazóbaktam skilst út óbreytt í þvagi yfir 24 klst. tímabil. Meðalgildi úthreinsunar enmetazóbaktams um nýru var 5,4 l/klst. og meðalgildi heildarúthreinsunar var 8,1 l/klst..

Hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi á sér ekki stað nein uppsöfnun cefepíms eða enmetazóbaktams eftir endurtekin innrennsli í bláæð á 8 klst. fresti í 7 daga.

Línulegt/ólínulegt samband

Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) og flatarmál undir plasmáþéttniferli (AUC) fyrir cefepím og enmetazóbaktam jókst hlutfallslega með skömmtum á því skammtabili sem rannsakað var (1 gramm til 2 grömm fyrir cefepím og 0,6 grömm til 4 grömm fyrir enmetazóbaktam) þegar lyfin voru gefin í stöku innrennsli í bláæð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahvörf cefepíms hafa verið rannsökuð hjá öldruðum (65 ára og eldri) körlum og konum. Öryggi og verkun hjá öldruðum sjúklingum var sambærileg og hjá fullorðnum, en helmingunartími brotthvarfs var aðeins lengri og nýrnaúthreinsun minni hjá öldruðum. Nauðsynlegt er að aðlaga skammta handa öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum enmetazóbaktam sáust engar breytingar á mæligildum lyfjahvarfa með klíniska þýðingu hjá öldruðum sjúklingum .

Skert nýrnastarfsemi

Án skammtaaðlögunar cefepíms er AUC_{0inf} um það bil 1,9-falt, 3-falt og 5-falt hærra hjá einstaklingum með vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi og 12-falt hærra hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu skilun áður en þeim var gefið cefepím-enmetazóbaktami samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi

Án skammtaaðlögunar enmetazóbaktams er AUC_{0inf} um það bil 1,8-falt, 3-falt og 5-falt hærra hjá einstaklingum með vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi og 11-falt hærra hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu skilun áður en þeim var gefið cefepím-enmetazóbaktami samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Til að viðhalda sambærilegri altækri útsetningu hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2).

Meðalhelmingunartími brotthvarfs hjá sjálfboðaliðum í blóðskilun ($n=6$) eftir skömmun var 23,8 klst. fyrir cefepím og 16,5 klst. fyrir enmetazóbaktam. Ef um er að ræða blóðskilun, skal gefa skammtinn strax að lokinni skilun (sjá kafla 4.2). Blóðskilun jók altæka úthreinsun hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi þegar skilun var framkvæmd eftir skömmun (úthreinsun 2,1 l/klst. fyrir cefepím og 3,0 l/klst. fyrir enmetazóbaktam) samanborið við gildi þegar skilun var framkvæmd fyrir skömmun (úthreinsun fyrir cefepím var 0,7 l/klst. og 0,8 l/klst. fyrir enmetazóbaktam).

Fyrir cefepím var helmingunartíminn 19 klst. fyrir samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss.

Aukin nýrnaúthreinsun

Í hermum þar sem notast var við þýðisgreiningarlíkan var sýnt fram á að sjúklingar með kreatínínúthreinsun yfir eðlilegum mörkum (>150 ml/mín.) voru með 28% minni altæka útsetningu samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (80-150 ml/mín.). Byggt á lyfjahvörfum/lyfhrifum hjá þessum hópi er mælt með að innrennslistími sé lengdur í 4 klst. til að viðhalda viðeigandi altækri útsetningu (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Þegar cefepím var gefið í stökum 1 g skammti voru lyfjahvörf cefepíms óbreytt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Enmetazóbaktam umbrotnar að litlu leyti um lifur og litlar líkur á að skert lifrarstarfsemi geti haft áhrif á lyfjahvörf þess. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun.

Börn

Lyfjahvörf cefepím-enmetazóbaktams hafa ekki enn verið metin hjá sjúklingum frá fæðingu til 18 ára aldurs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Cefepím

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun eða erfðæfni. Engar langtímarannsóknir voru gerðar á dýrum til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif.

Enmetazóbaktam

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðæfni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum enmetazóbaktams hafa ekki farið fram.

Almennar eiturverkanir

Fram komu skammtaháð áhrif á lifur með uppsöfnun glýkógens í lifrarfrumum ásamt aukinni lifrarþyngd hjá rottum og af völdum blöðrumyndandi einfrumuhrórnunar/-dreps (single cell cystic degeneration/necrosis) og hækkuðum gildum kólesteróls og lifrarensíma hjá hundum í kjölfar lyfjagjafar í bláæð einu sinni á dag með enmetazóbaktami einu og sér.

Áhrif enmetazóbaktams á lifur breyttust hvorki né versnuðu þegar það var gefið ásamt cefepími. Eftir allt að 4 vikur (hjá rottum) og 13 vikur (hjá hundum) af daglegri gjöf með enmetazóbaktami og cefepími í bláæð komu fram samsvarandi skaðleg áhrif á lifur (að minnsta kosti að hluta til afturkræf) við 250/500 mg/kg/sólarhring hjá rottum (AUC_{0-24} 195 mÍkróg*klst./ml) og við 200/400 mg/kg/sólarhring hjá hundum (AUC_{0-24} 639 mÍkróg*klst./ml). Þessir skammtar leiddu til 0,86-faldrar útsetningar hjá rottum og 2,8-faldrar útsetningar hjá hundum samanborið við útsetningu við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (AUC_{0-24} 226 µg*klst./ml). NOAEL gildin (no observed adverse effect level) 125/250 mg/kg/sólarhring hjá rottum og 50/100 mg/kg/sólarhring hjá hundum samsvöruðu útsetningu sem er 0,57-faldur og 0,71-faldur ráðlagður hámarksskammt fyrir menn, talið í sömu röð.

Eiturverkarnir á æxlun

Vegna eiturverkana enmetazóbaktams á æxlun hjá rottum og kanínum, var seinkuð beinmyndun (bundið við höfuðkúpu) skráð hjá bæði rottum og kanínum. Aukin tíðni fósturláta eftir hreiðrun, lægri meðalþyngd fóstura og breytingar á beinagrind (bringubein með samvexti (fused sternebrae) voru skráð hjá kanínum. Þessi áhrif komu fram ásamt eiturverkunum á móður og við skammta sem hafa klínísku þýðingu. Því er útsetning við NOAEL fyrir rottur 250 mg/kg/sólarhring og fyrir kanínur 50 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar útsetningu sem er 1,14-faldur og 1,10-faldur ráðlagður hámarksskammt fyrir menn, talið í sömu röð.

Í rannsókn á rottum fyrir og eftir got kom fram minnkun þyngd rottuunga, lítilsháttar seinkun á þroska fyrir mjólkurgjöf og minnkuð hreyfivirkni hjá nokkrum karlkyns ungum á þroskastigi hjá F1 kynslóðinni. Engin frávik sáust hjá rottuungum sem var lógað á degi 4 *eftir got*, að undanskildum sárur á afturútlimum (snúningur á loppu og/eða bólgin loppa), sem voru skráð hjá 2 rottuungum úr mismunandi gotum hjá F2 kynslóðinni við 500 mg/kg/sólarhring. NOAEL gildi hjá F1 kynslóðinni

var 125 mg/kg/sólarhring og fyrir eitruverkanir á móður og þroska F2 kynslóðar
250 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar útsetningu sem er 0,68-faldur og 1,14-faldur ráðlagður
hámarksskammtur fyrir menn, talið í sömu röð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-arginín

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða lausnir en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Lyfið er eðlisefnafræðilega ósamrýmanlegt við eftirfarandi sýklalyf: metróníðazól, vankómýcín, gentamísín, tobramýcínsúlfat og netilmícínsúlfat. Ef þörf er á samhliða meðferð verður að gefa slík lyf með aðskildum hætti.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir blöndun

Eftir blöndun á að þynna innihald hettuglassins tafarlaust.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 6 klst. við 2 °C – 8 °C og því næst í 2 klst. við 25 °C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax, nema aðferð við opnun/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml hettuglas (gegnsett gler af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og innisiglisflipa.

Pakkning með 10 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þetta lyf er ætlað til innrennslis í bláæð og hvert hettuglas er eingöngu einnota.

Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslislausnarinnar.

Undirbúningur skammta

Cefepím-enmetazóbaktam má blanda við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn; 5% glúkósalausn fyrir stungulyf eða blöndu af glúkósalausn fyrir stungulyf og natríumklóríðlausn fyrir stungulyf (sem inniheldur 2,5% glúkósa og 0,45% natríumklóríð).

EXBLIFEP fæst sem þurrft duft í hettuglasi með stökum skammti sem þarf að blanda og þynna frekar áður en það er gefið með innrennsli í bláæð eins og lýst er hér að neðan.

Til að undirbúa nauðsynlegan skammt fyrir innrennsli í bláæð skal blanda innihald hettuglassins samkvæmt leiðbeiningum í **töflu 3** að neðan:

1. Dragið upp 10 ml úr 250 ml innrennslispoka (með samrýmanlegri lausn fyrir stungulyf) og blandið í cefepím-enmetazóbaktam hettuglasið.
2. Blandið gætilega saman til að leysa duftið upp. Blandaða cefepím-enmetazóbaktam lausnin gefur um það bil 0,20 g/ml styrk af cefepími og 0,05 g/ml af enmetazóbaktami. Endanlegt rúmmál er um það bil 10 ml.

VARÚÐ: BLANDAÐA LAUSNIN ER EKKI TIL BEINNAR INNDÆLINGAR.

Blönduðu lausnina verður að þynna frekar, **án tafar**, í 250 ml innrennslispoka (með samrýmanlegri lausn fyrir stungulyf) fyrir gjöf innrennslisins í bláæð. Til að þynna blönduðu lausnina, dragið upp allt eða hluta af innihaldi hettuglassins sem hefur verið blandað og bætið því aftur í innrennslispokann skv. **töflu 3** að neðan.

3. Inndælingu þynntu innrennslilausnarinnar í bláæð þarf að vera að fullu lokið innan 8 klst., ef hún er geymd í kæli (þ.e. við 2 °C til 8 °C; þar sem hún hefur verið geymd í kæli í innan við 6 klst., áður en henni er leyft að ná stofuhita og síðan gefin við stofuhita á 2 eða 4 klst.).

Tafla 3: Undirbúningur cefepím-enmetazóbaktam skammta

Cefepím/enmetazóbaktam skammtur	Fjöldi hettuglása sem skal blanda	Rúmmál blandaðrar lausnar sem draga skal úr hettuglasinu til frekari þynningar	Endanlegt rúmmál innrennslispoka
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Allt innihaldið (u.þ.b. 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (fargið lyfjaleifum)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (fargið lyfjaleifum)	242,5 ml

Skoðið hettuglasið fyrir notkun. Aðeins skal nota lausnina ef hún er tær og laus við agnir. Aðeins skal nota tærar lausnir.

Eins og með önnur cefalósporín-lyf geta cefepím-enmetazóbaktam lausnir orðið gular til gulbrúnar að lit, en það veltur á geymsluskilyrðum. Hins vegar hefur þetta ekki neikvæð áhrif á verkun lyfsins.

Gefa á tilbúna lausn með innrennsli í bláæð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1794/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
cefepím/enmetazóbaktam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur cefepím tvíhýdróklóríð einhýdrat sem jafngildir 2 g af cefepími og 0,5 g af enmetazóbaktami.

3. HJÁLPAREFNI

L-arginín.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Eingöngu einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1794/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g þykknisstofn
cefepím/enmetazóbaktam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur cefepím tvíhýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 2 g cefepím og 0,5 enmetazóbaktam.

3. HJÁLPAEFNI

L-arginín.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þykknisstofn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.

Eingöngu einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Advanz Pharma Limited
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1794/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

EXBLIFEP 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn cefepím/enmetazóbaktam

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EXBLIFEP og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota EXBLIFEP
3. Hvernig nota á EXBLIFEP
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EXBLIFEP
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um EXBLIFEP og við hverju það er notað

EXBLIFEP er sýklalyf. Það inniheldur tvö virk efni:

- cefepím, sem tilheyrir flokki sýklalyfja sem kallast fjórðu kynslóðar cefalósporín og getur drepit ákveðnar bakteríur;
- enmetazóbaktam, sem hamlar verkun ensíma sem kallast beta-laktamasar. Þessi ensím geta gert bakteríu ónæma fyrir cefepími með því að brjóta sýklalyfið niður áður en það getur verkað. Með því að hamla verkun beta-laktamasa gerir enmetazóbaktam cefepím áhrifaríkara við að drepa bakteríur.

EXBLIFEP er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla:

- flóknar (alvarlegar) sýkingar í þvagfærum (þvagblöðru og nýrum)
- ákveðnar tegundir lungnabólgu (sýkingar í lungum) sem koma fram meðan á sjúkrahúsdvöl stendur

Exbliep er einnig notað til að meðhöndla blóðsýkingu (viðvera baktería í blóðinu) vegna, eða hugsanlega vegna, einhverra þeirra sýkinga sem taldar eru upp hér að ofan.

2. Áður en byrjað er að nota EXBLIFEP

Ekki má nota EXBLIFEP

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enmetazóbaktami eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir cefalósporín-lyfjum, sem eru sýklalyf sem notuð eru til að meðhöndla ýmis konar sýkingar.
- ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. verulega húðflögnun, þrota í andliti, höndum, fótum, vörum, tungu eða hálsi eða átt erfitt með að kyngja eða anda) við svokölluðum betalaktam sýklalyfjum (t.d. penisillín-, karbapenem- eða mónóbaktam-lyfjum).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en EXBLIFEP er notað ef:

- þú ert með ofnæmi fyrir cefalósporín-lyfjum, penisillín-lyfjum eða öðrum sýklalyfjum (sjá „Ekki má nota Exblifep“)
- þú ert með eða hefur verið með astma eða hættir til þess að fá ofnæmisviðbrögð. Læknirinn þinn mun athuga hvort um sé að ræða merki um ofnæmi í fyrsta skipti sem þér er gefið þetta lyf (sjá kafla 4).
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Læknirinn gæti þurft að breyta lyfjaskammtinum.
- ef þú þarft að fara í blóð- eða þvagprufur á næstunni. Þetta lyf getur haft áhrif á niðurstöður sumra prófana (sjá kafla 4).

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi **meðan á** meðferð með EXBLIFEP stendur ef:

- þú færð verulegan og viðvarandi niðurgang meðan á meðferð stendur eða rétt eftir hana. Þetta getur verið merki um bólgu í ristli og krefst tafarlausrar lækniástoðar.
- þig grunar að þú hafir fengið nýja sýkingu við langvarandi notkun EXBLIFEP. Þetta getur stafað af örverum sem eru ónæmar fyrir cefepími og það gæti reynst nauðsynlegt að gera hlé á Exblifep meðferðinni.

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum yngri en 18 ára lyfið vegna þess að ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um notkun hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða EXBLIFEP

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækninn einkum vita ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

- önnur sýklalyf, einkum amínóglýkósíð (svo sem gentamísín) eða „vatnslosandi töflur“ (þvagræsilyf, svo sem fúrósemíð). Fylgjast skal með nýrnastarfsemi þinni ef þú notar þessi lyf.
- lyf sem eru notuð til að koma í veg fyrir að blóðið storkni (segavarnarlyf sem innihalda kúmarín, s.s. warfarín). Áhrif þeirra kunna að aukast þegar þú tekur Exblifep.
- ákveðnar tegundir sýklalyfja (bakteríuhemjandi sýklalyf). Þetta getur haft áhrif á hversu vel EXBLIFEP verkar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Læknirinn mun ráðleggja um hvort nota skuli EXBLIFEP á meðgöngu.

Exbliep getur borist í brjóstamjólk. Við brjóstgjöf mun læknirinn vege og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir þig og ráðleggja á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með EXBLIFEP.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur valdið sundli, sem getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar fyrir en þú finnur ekki lengur fyrir sundli.

3. Hvernig nota á EXBLIFEP

Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér lyfið í bláæð (beint í blóðrásina) með innrennsli (dreypi). Innrennslisskammturinn verður gefinn á tveim eða fjórum klukkustundum, en það fer eftir starfssemi nýrna og tegund sýkingar.

Ráðlagður skammtur er eitt hettuglas (2 g af cefepími og 0,5 g af enmetazóbaktami) á 8 klst. fresti.

Meðferð stendur vanalega yfir í 7 til 14 daga, allt eftir alvarleika og staðsetningu sýkingarinnar og hvernig líkaminn bregst við meðferðinni.

Ef þú ert með nýrnasjúkdóma gæti læknirinn þurft að lækka skammtinn eða breyta því hversu oft EXBLIFEP er gefið (sjá kafla 2: Varnaðarorð og varúðarreglur).

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem lyfið er gefið af lækni eða heilbrigðisstarfsmanni er afar ólíklegt að þú fái of stóran skammt af EXBLIFEP. Hins vegar skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú hefur áhyggjur.

Ef gleymist að nota EXBLIFEP

Ef þú heldur að skammtur af EXBLIFEP hafi gleymst skaltu láta lækinn eða annan heilbrigðisstarfsmann vita án tafar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum, þar sem þú gætir þurft á bráðri læknismeðferð að halda:

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur. Þetta getur verið lífshættulegt. Einkenni geta verið skyndilegur þroti í vörum, andliti, hálsi eða tungu; veruleg útbrot; og erfiðleikar við að kyngja eða anda.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi upplýsingum

- Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrepos húðþekju. Svæsin og alvarleg húðviðbrögð. Aukaverkanir í húð geta birst sem útbrot með eða án blaðra. Húðerting, sár eða bólga í munni, hálsi, augum, nefi og í kringum kynfæri auk þess sem hiti og flensulík einkenni geta komið fram. Húðútbrotin geta þróast í alvarlegar, útbreiddar húðskemmdir (flögnun á húðþekju og yfirborðsslímhúð) með lífshættulegum afleiðingum.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram eftir meðferð með Exblifeb eru taldar upp hér að neðan

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

Aukaverkun sem getur komið fram í blóðprufum:

- jákvætt Coombs-próf (blóðprufa til að skima eftir mótetnum sem ráðast á rauð blóðkorn líkamans)

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- bláæðabólga á innrennslisstað (bólga á innrennslisstað, sem veldur sársauka, bólgu og roða meðfram bláæð)
- viðbrögð, verkur og bólga á innrennslisstað
- niðurgangur
- húðútbrot
- höfuðverkur

Aukaverkanir sem hafa komið fram í blóðprufum:

- hækkuð blóðgildi lifrarensíma
- hækkuð blóðgildi bilirúbíns (efni sem framleitt er í lifur)
- hækkuð blóðgildi amýlasa (ensím sem hjálpar líkamanum að melta kolvetni)
- hækkuð blóðgildi lípasa (ensím sem hjálpar líkamanum að melta fitu)

- hækkuð blóðgildi laktat dehydrógenasa (vísbinding um frumu- og vefjaskemmdir í líkamanum)
- breytingar á fjölda hvíttra blóðkorna (*rauðkyrningager*)
- lág gildi rauðra blóðkorna (*blóðleysi*)
- seinkuð blóðstorknun (tekur lengri tíma fyrir blóð að storkna)

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- niðurgangur af völdum *Clostridioides difficile*; sársaukafullur, svæsinn niðurgangur af völdum bakteríu sem kallast *clostridioides difficile*
- sveppasýking í munni
- sýking í leggöngum
- bólga í þörmum, sem veldur niðurgangi, vanalega ásamt blóði og slími
- sundl, ógleði, uppköst
- roði í húð, ofsakláði, kláði
- hiti
- bólga á innrennslisstað

Aukaverkanir sem hafa komið fram í blóðprufum:

- lág gildi tiltekinna blóðkorna (hvítfrumnafæð, daufrýningafæð, blóðflagnafæð)
- hækkuð blóðgildi þvagefnis og kreatínins (mælingar sem gefa til kynna skerta nýrnastarfsemi)

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- mæði
- magaverkur, hægðatregða
- sveppasýking
- krampi (köst)
- brenglun á bragðskyni
- smástingir eða dofi í húðinni, náladofi
- kláði í og við leggangasvæðið
- ofnæmishúðbólga
- kuldahrollur
- víkkun æða í líkamanum

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi upplýsingum

- dá,
- skert meðvitund
- heilakvilli (heilasjúkdómur af völdum skaðlegra efna eða sýkingar)
- breytt meðvitundarstig
- vöðvakippir
- ringlun, ofskynjanir
- fólks jákvæð próf fyrir glúkósa í þvagi
- nýrnasjúkdómar (bilun eða aðrar vefrænar breytingar eða vanstarfsemi)
- blæðing
- regnbogaróðaprot (húðútbrot, sem geta myndað blöðrur og líta út eins og litlar markskífur (miðlægur, dökkur blettur umkringdur ljósara svæði, með dökkum hring í kringum jaðarinn).

Aukaverkanir sem hafa komið fram í blóðprufum:

- mjög lág gildi kyrninga, sem eru tegund hvíttra blóðkorna (*kyrningahrap*)
- rauð blóðkorn eyðileggjast of hratt (*rauðlosblóðleysi*)
- lág gildi rauðra blóðkorna af völdum ónægrar nýmyndunar frumna í beinmerg (*vanmyndunarblóðleysi*)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á EXBLIFEP

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnuð hettuglös: Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun og þynningu: Geymið í kæli (2 °C – 8 °C) þó ekki lengur en í 6 klst. fyrir notkun.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust eftir blöndun þess.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

EXBLIFEP inniheldur

- Virku innihaldsefni eru cefepím og enmetazóbaktam.
- Hvert hettuglas inniheldur cefepím tvíhýdróklóríð einhýdrat sem jafngildir 2 g cefepím og 0,5 g enmetazóbaktam.
- Önnur innihaldsefni eru L-arginín.

Lýsing á útliti EXBLIFEP og pakkningastærðir

EXBLIFEP er hvítt til gulleitt duft fyrir innrennislisþykki, lausn (þykkisstofn) sem er fánlegt í 20 ml hettuglasi úr gleri með tappa úr brómóbútýlgúmmí og innsigli með smelluloki.

Pakkningastærð með 10 hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðismönnum:

Undirbúningur lausnar

Lyfið er ætlað til innrennslis í bláæð og hvert hettuglas er eingöngu einnota.

Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslislausnarinnar.

Undirbúningur skammta

Cefepím-enmetazóbaktam má blanda við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf; 5% glúkósalausn fyrir stungulyf eða blöndu af glúkósalausn og natríumklóríðlausn fyrir stungulyf (sem inniheldur 2,5% glúkósa og 0,45% natríumklóríð).

EXBLIFEP fæst sem þurrduft í hettuglasi með stökum skammti sem þarf að blanda og þynna frekar áður en það er gefið með innrennslis í bláæð eins og lýst er hér að neðan.

Til að undirbúa nauðsynlegan skammt fyrir innrennslis í bláæð skal blanda innihald hettuglassins samkvæmt leiðbeiningum í **töflu 1** að neðan:

1. Dragið upp 10 ml úr 250 ml innrennslispoka (með samrýmanlegri lausn fyrir stungulyf) og blandið í cefepím-enmetazóbaktam hettuglasið.
2. Blandið gætilega saman til að leysa duftið upp. Blandaða cefepím-enmetazóbaktam lausnin gefur um það bil 0,20 g/ml styrk af cefepími og 0,05 g/ml af enmetazóbaktami. Endanlegt rúmmál er um það bil 10 ml.
VARÚÐ: BLANDAÐA LAUSNIN ER EKKI TIL BEINNAR INNDÆLINGAR.

Blönduðu lausnina verður að þynna frekar, **án tafar**, í 250 ml innrennslispoka (með samrýmanlegri lausn fyrir stungulyf) fyrir gjöf innrennslisins í bláæð. Til að þynna blönduðu lausnina, dragið upp allt eða hluta af innihaldi hettuglassins sem hefur verið blandað og bætið því aftur í innrennslispokann skv. **töflu 1** að neðan.

3. Inndælingu þynntu innrennslislausnarinnar í bláæð þarf að vera að fullu lokið innan 8 klst., ef hún er geymd í kæli (þ.e. við 2 °C til 8 °C; þar sem hún hefur verið geymd í kæli í innan við 6 klst., áður en henni er leyft að ná stofuhita og síðan gefin við stofuhita á 2 eða 4 klst.).

Tafla 1: Undirbúningur cefepím-enmetazóbaktam skammta

Cefepím/enmetazóbaktam skammtur	Fjöldi hettuglasa sem skal blanda	Rúmmál blandaðrar lausnar sem draga skal úr hettuglasinu til frekari þynningar	Endanlegt rúmmál innrennslispoka
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Allt innihaldið (u.þ.b. 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (fargið lyfjaleifum)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (fargið lyfjaleifum)	242,5 ml

Skoðið hettuglasið fyrir notkun. Aðeins skal nota lausnina ef hún er tær og laus við agnir. Aðeins skal nota tærar lausnir.

Eins og með önnur cefalósporín-lyf geta cefepím-enmetazóbaktam lausnir orðið gular til gulbrúnar að lit, en það veltur á geymsluskilyrðum. Hins vegar hefur þetta ekki neikvæð áhrif á verkun lyfsins.

Gefa á tilbúna lausn með innrennsli í bláæð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.