

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra cefepimo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 2 g cefepimo ir 0,5 g enmetazobaktamo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti arba gelsvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EXBLIFEP skirtas toliau išvardytų suaugusiųjų infekcijų gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius):

- komplikuoūtų šlapimo takų infekcijų (kŠTI), įskaitant pielonefritą;
- hospitalinės pneumonijos (HP), įskaitant dirbtinai ventiliuojamų ligonių pneumoniją (DVLP).

Pacientų, sergančių bakteriemija, pasireiškiančia kartu su bet kuria iš pirmiau išvardytų infekcijų arba kai įtariama, kad bakteriemija susijusi su bet kuria iš pirmiau išvardytų infekcijų, gydymui.

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Komplikuotų šlapimo takų infekcijų (kŠTI), įskaitant pielonefritą, atveju pacientams, kurių inkstų funkcija normali, rekomenduojama dozė yra 2 g/0,5 g cefepimo / enmetazobaktamo kas 8 valandas, vartojama kaip infuzija į veną per 2 valandas.

Pacientams, kurių inkstų klirensas padidėjęs (aGFG > 150 ml/min), infuzijos laiką rekomenduojama pailginti iki 4 valandų (žr. 5.2 skyrių).

Hospitalinės pneumonijos (HP), įskaitant dirbtinai ventiliuojamų ligonių pneumoniją (DVLP), atveju pacientams, kurių inkstų funkcija normali, rekomenduojama dozė yra 2 g/0,5 g cefepimo / enmetazobaktamo kas 8 valandas, vartojama kaip infuzija į veną per 4 valandas.

Įprasta gydymo trukmė yra 7-10 parų. Apskritai vaistinis preparatas turi būti vartojamas ne trumpiau kaip 7 paras ir ne ilgiau kaip 14 parų. Bakteriemija sergančius pacientus gali reikėti gydyti iki 14 parų.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams vien dėl amžiaus dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozę rekomenduojama keisti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir kurių absoliutus apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra mažesnis nei 60 ml/min (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama dozė pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas, pateikta 1 lentelėje.

Pacientams, kuriems taikoma nepertraukiama pakaitinė inkstų terapija (NPIT), reikia didesnės dozės nei hemodializuojamiems pacientams. Pacientams, kuriems taikoma nepertraukiama pakaitinė inkstų terapija, dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į NPIT klirensą (KL_{NPIT} ml/min).

Pacientams, kurių inkstų funkcija kinta, kreatinino koncentraciją serume ir aGFG reikia stebėti bent kartą per parą bei atitinkamai koreguoti EXBLIFEP dozę.

Pacientams, sergantiems hospitaline pneumonija (HP), įskaitant dirbtinai ventiliuojamų ligonių pneumoniją (DVLP), infuzijos trukmė turi būti 4 valandos, neatsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimo laipsnį.

1 lentelė. Rekomenduojama EXBLIFEP dozė pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Absoliutus aGFG (ml/min)	Rekomenduojama EXBLIFEP dozės vartojimo schema (cefepimas ir enmetazobaktamas)	Dozės vartojimo intervalas
Lengvas (60-< 90)	2 g cefepimo ir 0,5 g enmetazobaktamo	Kas 8 valandas
Vidutinis (30-< 60)	1 g cefepimo ir 0,25 g enmetazobaktamo	Kas 8 valandas
Sunkus (15-< 30)	1 g cefepimo ir 0,25 g enmetazobaktamo	Kas 12 valandų
Galutinės stadijos inkstų liga (< 15)	1 g cefepimo ir 0,25 g enmetazobaktamo	Kas 24 valandas
Pacientai, kuriems reikia hemodializės	1 g cefepimo ir 0,25 g enmetazobaktamo įsotinamoji dozė pirmąją gydymo parą, vėliau – 0,5 g cefepimo ir 0,125 g enmetazobaktamo (kas 24 valandas, bet po hemodializės seanso hemodializės dienomis)	Kas 24 valandų
Pacientai, kuriems yra atliekama nuolatinė ambulatorinė peritoninė dializė (NAPD)	2 g cefepimo ir 0,5 g enmetazobaktamo	Kas 48 valandas

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

EXBLIFEP vartojamas infuzijos į veną būdu.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš skyrimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas bet kuriai cefalosporino antibakterinei medžiagai.
- Sunkus padidėjęs jautrumas (pvz., anafilaksinė reakcija, sunki odos reakcija) bet kuriai kitai beta laktamazės antibakterinei medžiagai (pvz., penicilinams, karbapenemams ar monobaktamams).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pranešta apie sunkias ir kartais mirtinas padidėjusio jautrumo reakcijas, pasireiškusias vartojant cefepimą ir cefepimą-enmetazobaktamą (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Pacientai, kuriems anksčiau buvo padidėjęs jautrumas kitiems beta laktamazės antibiotikams, taip pat gali būti padidėjęs jautrumas cefepimui-enmetazobaktamui. Prieš pradėdant gydymą, reikia atidžiai išsiaiškinti, ar pacientui anksčiau yra buvę padidėjusio jautrumo reakcijų beta laktamazės antibiotikams (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurie anksčiau sirgo astma ar alergine diateze, cefepimo-enmetazobaktano reikia skirti atsargiai.

Pirmojo vartojimo metu pacientai turi būti atidžiai stebimi. Jeigu pasireiškia alerginė reakcija, gydymą reikia nedelsiant nutraukti ir imtis atitinkamų neatidėliotinių priemonių.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozę rekomenduojama keisti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kurių absoliutus aGFG yra mažesnis nei 60 ml/min (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, vartojant cefepimą ir (arba) enmetazobaktamą, buvo nustatyta grįžtamoji encefalopatija (sąmonės sutrikimas, įskaitant sumišimą, haliucinacijas, stuporą ir komą), mioklonija, traukuliai (įskaitant nekonvulsinę epilepsinę būklę) ir (arba) inkstų funkcijos nepakankamumas, kai dozė nebuvo sumažinta. Kai kuriais atvejais, nepaisant dozės koregavimo, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nustatytas neurotoksiškumas.

Jei kartu su cefepimu-enmetazobaktamu vartojama nefrotoksinių vaistinių preparatų, tokių kaip aminoglikozidai ir stiprūs diuretikai, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Clostridioides difficile sukeltas viduriavimas (CDSV)

Vartojant cefepimą-enmetazobaktamą buvo nustatyta CDSV; kuri gali būti įvairaus sunkumo - nuo lengvo viduriavimo iki mirtino kolito. Pacientams, kuriems cefepimo-enmetazobaktamo vartojimo metu arba po jo pasireiškė viduriavimas, būtina apsvarstyti CDSV. Reikėtų apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą cefepimu-enmetazobaktamu ir taikyti palaikomąsias priemones bei specifinį gydymą nuo *C. difficile*. Peristaltiką slopinančių vaistinių preparatų skirti negalima.

Nejautrūs mikroorganizmai

Vartojant cefepimo-enmetazobaktamo, gali padidėti nejautrių mikroorganizmų kiekis, todėl gali reikėti nutraukti gydymą arba imtis kitų tinkamų priemonių.

Senyvi pacientai

Atsižvelgiant į amžių, dozės keisti nereikia. Kadangi labiau tikėtina, kad senyviems pacientams inkstų funkcija bus susilpnėjusi, todėl jiems reikia atidžiai parinkti dozę ir stebėti inkstų funkciją.

Klinikinių duomenų trūkumai

Hospitalinė pneumonija, įskaitant dirbtinai ventiliuojamų ligonių pneumoniją

Cefepimo-enmetazobaktamo vartojimas hospitalinei pneumonijai, įskaitant dirbtinai ventiliuojamų ligonių pneumoniją, gydyti yra pagrįstas vien cefepimo vartojimo patirtimi ir cefepimo-enmetazobaktamo farmakokinetine-farmakodinamine analize.

Antibakterinio aktyvumo spektro trūkumai

Cefepimas mažai arba visai neveikia daugumos gramteigiamų ir anaerobinių mikroorganizmų (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius). Kai žinoma arba įtariama, kad šie sukėlėjai gali prisidėti prie infekcinio proceso, reikia naudoti papildomus antibakterinius vaistinius preparatus.

Enmetazobaktamo slopinimo spektras apima A klasės platesnio spektro β -laktamazės (angl. *extended spectrum β lactamase*, ESBL). Enmetazobaktamas patikimai neslopina A klasės karbapenemazės *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazės (KPK) ir neslopina B, C ar D klasės beta laktamazių. Cefepimas paprastai yra stabilus C klasės AmpC ir D klasės OXA-48 fermentų hidrolizei (žr. 5.1 skyrių).

Poveikis serologiniams tyrimams

Gydymo cefepimu-enmetazobaktamu metu, kaip ir gydant cefepimu, gali būti teigiamas tiesioginis arba netiesioginis Kumbso testas be hemolizės požymių.

Cefalosporino antibiotikai gali sukelti klaidingai teigiamą reakciją į gliukozę šlapime naudojant vario redukcijos testus (Benedikto ar Felingo tirpalą arba Clinitest tabletes), tačiau taip nenuotinka naudojant gliukozurijai skirtus fermentinius tyrimus (gliukozės oksidazę). Todėl rekomenduojama naudoti gliukozės testus, grindžiamus fermentinėmis gliukozės oksidazės reakcijomis.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių sąveikos tyrimų su enmetazobaktamu neatlikta.

Vis dėlto, remiantis *in vitro* tyrimais ir atsižvelgiant į eliminacijos būdus, enmetazobaktamo farmakokinetinės sąveikos potencialas yra nedidelis.

Kartu vartojant bakteriostatinių antibiotikų gali sutrikti beta laktamazės antibiotikų veikimas. Cefalosporino antibiotikai gali sustiprinti kumarino antikoagulantų poveikį, kaip pastebėta vartojant cefepimą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie cefepimo-enmetazobaktamo vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais rodo toksinį poveikį reprodukcijai esant atitinkamam klinikiniam enmetazobaktamo poveikiui, tačiau be teratogeniškumo požymių (žr. 5.3 skyrių). Enmetazobaktamo nėštumo metu galima vartoti tik esant aiškioms indikacijoms ir tik tuo atveju, jei nauda motinai yra didesnė už riziką kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Fizikiniai ir cheminiai duomenys rodo, kad cefepimo-enmetazobaktamo išsiskiria į motinos pieną, taip pat įrodyta, kad cefepimas-enmetazobaktamas išsiskiria į žiurkių pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą cefepimu-enmetazobaktamu ir (arba) jo nebetęsti.

Vaisingumas

Cefepimo ir enmetazobaktamo poveikis žmonių vaisingumui tirtas nebuvo. Žiurkių patinams ir patelėms, gydytiems cefepimu ir enmetazobaktamu, vaisingumo sutrikimų nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EXBLIFEP gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

Galimos nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip pakitusi sąmonės būseną, svaigulys, sumišimas ar haliucinacijos, gali keisti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.4, 4.8 ir 4.9 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios III fazės tyrimo metu, buvo alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas (4,8 %), aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas (3,5 %), viduriavimas (2,9 %) ir infuzijos vietos flebitas (1,9 %). Sunki nepageidaujama reakcija – *Clostridioides difficile* sukeltas kolitas – pasireiškė 0,2 % asmenų (1 iš 516).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos vartojant vien cefepimą klinikinių tyrimų ar stebėjimo po pateikimo į rinką metu ir (arba) nustatytos II arba (ir) III fazės cefepimo-enmetazobaktamo tyrimų metu.

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos pagal organų sistemos klasę, dažnį, rekomenduojamą terminą naudojant MedDRA terminologiją. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $\leq 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $\leq 1/1\,000$), labai retas ($\leq 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal organų sistemos klases

Organų sistemų klasė	Dažnis	MedDRA rekomenduojamas terminas (RT)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	Nedažnas	<i>Clostridioides difficile</i> sukeltas viduriavimas (CDSV), burnos kandidozė ^a , makšties infekcija
	Retas	Kandidozė ^a
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Labai dažnas	Teigiamas Kumbso testas ^a
	Dažnas	Pailgėjęs protrombino laikas ^a , pailgėjęs dalinis tromboplastino laikas ^a , anemija ^a , eozinofilija ^a
	Nedažnas	Trombocitopenija, leukopenija ^a , neutropenija ^a

Organų sistemų klasė	Dažnis	MedDRA rekomenduojamas terminas (RT)
	Dažnis nežinomas	Aplazinė anemija ^b , hemolizinė anemija ^b , agranulocitozė ^a
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Retas	Anafilaksinė reakcija ^a , angioneurozinė edema ^a , alerginis dermatitas
	Dažnis nežinomas	Anafilaksinis šokas ^a
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	Klaidingai teigiama gliukozė šlapime ^a
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	Sumišimo būseną ^a , haliucinacijos ^a
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnas	Galvos skausmas
	Nedažnas	Svaigulys
	Retas	Traukuliai ^a , parestezija ^a , disgeuzija
	Dažnis nežinomas	Koma ^a , stuporas ^a , encefalopatija ^a , pakitusi sąmonės būseną ^a , mioklonija ^a
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnas	Infuzijos vietos flebitas
	Retas	Vazodilatacija ^a
	Dažnis nežinomas	Hemoragija ^b ,
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Retas	Dusulys ^a
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnas	Viduriavimas
	Nedažnas	Pseudomembraninis kolitas, kolitas, pykinimas, vėmimas,
	Retas	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnas	Išbėrimas
	Nedažnas	Eritema, dilgėlinė, niežėjimas
	Dažnis nežinomas	Toksinė epidermio nekrolizė ^b , Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ^b , daugiaformė raudonė (eritema) ^b
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Nedažnas	Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
	Dažnis nežinomas	Inkstų nepakankamumas ^a , toksinė nefropatija ^b
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Retas	Vulvos ir makšties niežėjimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	MedDRA rekomenduojamas terminas (RT)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnas	Infuzijos vietos reakcija, injekcijos vietos skausmas, injekcijos vietos uždegimas
	Nedažnas	Karščiavimas ^a , infuzijos vietos uždegimas
	Retas	Šaltkrėtis ^a
<i>Tyrimai</i>	Dažnas	Padidėjęs amilazės aktyvumas, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas

^a: Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant tik vien cefepimą.

^b: Nepageidaujamos reakcijos, kurios paprastai priskiriamos kitiems klasės junginiams (klasės poveikis).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavimo simptomai yra encefalopatija (sąmonės sutrikimas, įskaitant sumišimą, haliucinacijas, stuporą ir komą), mioklonija ir traukuliai (žr. 4.8 skyrių).

Gydymas

Pasitaikė atsitiktinių perdozavimo atvejų pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, skyrus dideles dozes (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sunkiai perdozavus, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, cefepimą ir enmetazobaktamą iš organizmo padeda pašalinti hemodializė; peritoninė dializė nenaudinga (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antibakteriniai vaistiniai preparatai, ketvirtos kartos cefalosporinai, ATC kodas – J01DE51

Veikimo mechanizmas

Cefepimas veikia baktericidiškai, prisijungdamas prie peniciliną jungiančių baltymų (angl. *penicillin-binding proteins*, PBP) ir juos slopindamas, taip slopindamas peptidoglikano ląstelės sienelės sintezę. Cefepimas paprastai yra stabilus C klasės AmpC ir D klasės OXA-48 fermentų hidrolizei.

Enmetazobaktamas yra penicilano rūgšties sulfono beta laktamazės inhibitorius, struktūriškai giminingas penicilinui. Enmetazobaktamas jungiasi su β-laktamazėmis ir neleidžia cefepimui hidrolizuotis. Jis yra aktyvus prieš A klasės ESBL. Enmetazobaktamas patikimai neslopina A klasės karbapenemazės KPK ir neslopina B, C ar D klasės beta laktamazių.

Atsparumas

Bakterijų atsparumo mechanizmai, galintys turėti įtakos cefepimui-enmetazobaktamui, apima mutavusius arba įgytus PBP, sumažėjusį išorinės membranos pralaidumą bet kuriam iš šių junginių, aktyvų bet kurio iš šių junginių nutekėjimą ir enmetazobaktamo slopinimui atsparius β -laktamazės fermentus, galinčius hidrolizuoti cefepimą.

Antibakterinis aktyvumas, vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Atliekant vaistinių preparatų derinio su cefepimu-enmetazobaktamu ir azitromicinu, aztreonamu, klindamicinu, daptomicinu, doksiciklinu, gentamicinu, levofloksacinu, linezolidu, metronidazolu, trimetoprimu-sulfametoksazolu ar vankomicinu tyrimus *in vitro* antagonizmo nenustatyta.

Jautrumo tyrimo lūžio taškai

Jautrumo tyrimų MIK (mažiausios inhibitorinės koncentracijos) aiškinimo kriterijus cefepimo-enmetazobaktamo nustatė Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komitetas (EUCAST) ir jie yra nurodyti čia: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Nustatyta, kad cefepimo antimikrobinis aktyvumas geriausiai koreliuoja su procentine laiko dalimi dozavimo intervale, kai laisvosios veikliosios medžiagos koncentracija buvo didesnė už cefepimo-enmetazobaktamo MSK (% fT > MSK). Enmetazobaktamo farmakokinetinis / farmakodinaminis (FK-FD) rodiklis yra dozavimo intervalo, per kurį laisvos veikliosios medžiagos koncentracija viršijo ribinę koncentraciją, laiko procentinė dalis (% fT > C_T).

Klinikinis veiksmingumas prieš konkrečius patogenus

Klinikiniais tyrimais įrodytas veiksmingumas prieš kiekvienoje indikacijoje išvardytus patogenus, kurie *in vitro* buvo jautrūs cefepimui-enmetazobaktamui.

Komplikuotos šlapimo takų infekcijos, įskaitant pielonefritą

Gramneigiami mikroorganizmai:

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

Klinikinis veiksmingumas nenustatytas prieš toliau išvardytus patogenus, susijusius su patvirtintomis indikacijomis, nors tyrimai *in vitro* rodo, kad jie būtų jautrūs cefepimui ir cefepimo-enmetazobaktamui, jei nėra įgytų atsparumo mechanizmų:

Gramneigiami mikroorganizmai:

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

Gramteigiami mikroorganizmai:

- *Staphylococcus aureus* (tik jautrus meticilinui)

In vitro duomenys rodo, kad cefepimui-enmetazobaktamui nejautrios toliau išvardytos rūšys:

- *Enterococcus* spp.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti EXBLIFEP tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant gramneigiamų organizmų sukeltas infekcijas (pagal tiksles indikacijas „Komplikuotų šlapimo takų infekcijų (kŠTI), įskaitant ūminį pielonefritą, gydymui“, „Hospitalinės pneumonijos (HP), įskaitant dirbtinai ventiliuojamų ligonių pneumoniją (DVLN), gydymui“ ir „Pacientų, sergančių bakteriemija, pasireiškiančia kartu su bet kuria iš pirmiau išvardytų infekcijų arba įtariama, kad bakteriemija susijusi su bet kuria iš pirmiau išvardytų infekcijų, gydymui“) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Pacientams, sergantiems kŠTI, sulašinus 2 g cefepimo ir 0,5 g enmetazobaktamo per 2 val. į veną (i.v.), didžiausia cefepimo ir enmetazobaktamo koncentracija plazmoje (C_{max}), nustatyta 1 ir 7 dieną, buvo atitinkamai 87-100 µg/ml ir 17-20 µg/ml.

Atliekant populiacijos FK analizę, C_{max} ir AUC sveikiems savanoriams ir kŠTI sergantiems pacientams reikšmingai nesiskyrė.

Pasiskirstymas

Cefepimas ir enmetazobaktamas gerai pasiskirsto organizmo skysčiuose ir audiniuose, įskaitant bronchų gleivinę. Remiantis populiacijos FK analize, bendras cefepimo pasiskirstymo tūris buvo 16,9 l, o enmetazobaktamo – 20,6 l.

Cefepimo jungimasis su serumo baltymais yra maždaug 20 % ir nepriklauso nuo koncentracijos serume. Enmetazobaktamo jungimasis prie serumo baltymų yra nereikšmingas.

Atlikus epitelio gleivinės skysčio (EGS) tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, nustatyta, kad cefepimo ir enmetazobaktamo prasiskverbimas į plaučius yra panašus, atitinkamai iki 73 % ir 62 % praėjus 8 valandoms nuo infuzijos pradžios, o biologinio pasiskirstymo koeficientas fAUC (EGS / plazma) per visą 8 valandų dozės vartojimo intervalą yra atitinkamai 47 % cefepimui ir 46 % enmetazobaktamui.

Biotransformacija

Cefepimas yra šiek tiek metabolizuojamas. Pirminis šlapimo metabolitas yra N-metilpirolidino oksidas (NMP), kuriam sunaudojama tik apie 7 % suvartotos dozės.

Enmetazobaktamas kepenyse metabolizuojamas minimaliai.

Eliminacija

Tiek cefepimas, tiek enmetazobaktamas pirmiausia išsiskiria per inkstus nepakitusios medžiagos pavidalu.

Vidutinis cefepimo 2 g ir 500 mg enmetazobaktamo pusinės eliminacijos laikas, skiriant kŠTI sergantiems pacientams, buvo atitinkamai 2,7 val. ir 2,6 val.

Nepakitusio cefepimo kiekis šlapime yra apytiksliai 85 % suvartotos dozės.

Maždaug 90 % enmetazobaktamo dozės išsiskyrė nepakitusi su šlapimu per 24 valandų laikotarpį. Vidutinis enmetazobaktamo inkstų klirensas buvo 5,4 l/h, o vidutinis bendras klirensas – 8,1 l/h.

Po daugkartinių infuzijų į veną, skiriamų kas 8 valandas 7 paras, asmenims, kurių inkstų funkcija normali, cefepimas ir enmetazobaktamas nesikaupė.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Didžiausia cefepimo ir enmetazobaktamo koncentracija plazmoje (C_{max}) bei plotas po veikliosios medžiagos koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive (AUC) proporcingai didėjo su doze visame tirtų dozių intervale (nuo 1 g iki 2 g cefepimo ir nuo 0,6 g iki 4 g enmetazobaktamo), kai cefepimas buvo skiriamas kaip vienkartinė infuzija į veną.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Cefepimo farmakokinetika buvo tirta senyvų (65 metų ir vyresnių) vyrų ir moterų organizmuose. Saugumas ir veiksmingumas senyviems pacientams buvo panašus į suaugusiųjų, tačiau senyvų pacientų organizmuose buvo šiek tiek ilgesnis pusinės eliminacijos laikas ir mažesnės inkstų klirenso vertės. Senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sumažėjusi, reikia koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Populiacijos FK analizė enmetazobaktamui neparodė jokių kliniškai reikšmingų FK parametrų pokyčių senyviems pacientams.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nekoreguojant dozės, cefepimo AUC_{0inf} yra maždaug 1,9 karto, 3 kartus ir 5 kartus didesnė tiriamiesiems, kurių inkstų funkcijos sutrikimas atitinkamai lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali, ir 12 kartų didesnė galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantiems tiriamiesiems, kuriems prieš skiriant cefepimo-enmetazobaktamo buvo atlikta dializė, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali.

Nekoreguojant dozės, enmetazobaktamo AUC_{0inf} yra maždaug 1,8 karto, 3 kartus, 5 kartus didesnė tiriamiesiems, kurių inkstų funkcijos sutrikimas atitinkamai lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali, ir 11 kartų didesnė GSIL sergantiems tiriamiesiems, kuriems prieš skiriant cefepimo-enmetazobaktamo buvo atlikta dializė, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali.

Norint išlaikyti panašų sisteminį poveikį kaip asmenims, kurių inkstų funkcija normali, reikia koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Vidutinis cefepimo ir enmetazobaktamo pusinės eliminacijos laikas hemodializuojamiems savanoriams ($n = 6$) po dozės vartojimo buvo atitinkamai 23,8 val. ir 16,5 val. Atliekant hemodializę, dozę reikia skirti iš karto baigus dializę (žr. 4.2 skyrių). Hemodializė padidino sisteminį klirensą GSIL sergantiems asmenims, kai dializė buvo atliekama po dozės vartojimo (cefepimo ir enmetazobaktamo klirensas atitinkamai 2,1 l/h ir 3,0 l/h), palyginti su vertėmis, kai dializė buvo atliekama prieš dozės vartojimą (cefepimo ir enmetazobaktamo klirensas atitinkamai 0,7 l/h ir 0,8 l/h).

Cefepimo pusinės eliminacijos laikas buvo 19 valandų, kai buvo atliekama nuolatinė ambulatorinė peritoninė dializė.

Padidėjęs inkstų klirensas

Modeliavimas naudojant populiacijos FK modelį parodė, kad pacientams, kurių kreatinino klirensas viršijo normą (> 150 ml/min), sisteminė ekspozicija sumažėjo 28 %, palyginti su pacientais, kurių

inkstų funkcija normali (80-150 ml/min). Atsižvelgiant į farmakokinetinius ir farmakodinaminius aspektus, šiai populiacijai rekomenduojama pailginti infuzijos trukmę iki 4 valandų, kad būtų išlaikytas tinkamas sisteminis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, skiriant vienkartinę 1 g dozę, cefepimo kinetika nepakito.

Enmetazobaktamas kepenyse metabolizuojamas minimaliai, todėl jo FK pakitimų tikimybė esant kepenų funkcijos sutrikimui yra nedidelė. Todėl dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Cefepimo-enmetazobaktamo farmakokinetika pacientams nuo gimimo iki 18 metų dar neįvertinta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Cefepimas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai arba genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti kancerogeninio poveikio galimybę, atlikta nebuvo.

Enmetazobaktamas

Įprastų farmakologinio saugumo arba genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Enmetazobaktamo kancerogeniškumo tyrimų atlikta nebuvo.

Bendras toksiškumas

Po 28 dienas vieną kartą per parą į veną vartojamo vien tik enmetazobaktamo žiurkėms buvo pastebėta nuo dozės priklausomų kepenų pažeidimų, pasireiškiančių glikogeno kaupimusi kepenų ląstelėse ir kepenų svorio padidėjimu, o šunims – pavienių ląstelių cistinė degeneracija ir (arba) nekrozė bei padidėjęs cholesterolio ir kepenų fermentų aktyvumas.

Enmetazobaktamo poveikis kepenims nepasikeitė ir nesustiprėjo, kai jis buvo vartojamas kartu su cefepimu. Iki 4 savaičių (žiurkėms) ir 13 savaičių (šunims) vieną kartą per parą į veną vartojant enmetazobaktamo ir cefepimo, atitinkamas nepageidaujamas poveikis kepenims (bent iš dalies grįžtamas) pasireiškė žiurkėms vartojant 250/500 mg/kg per parą (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), o šunims – 200/400 mg/kg per parą (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Šios dozės turi 0,86 karto didesnę poveikį žiurkėms ir 2,8 karto didesnę poveikį šunims, palyginti su poveikiu, kai vartojama didžiausia rekomenduojama žmonėms skirta dozė (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Kai nepageidaujamo poveikio nesukeliančios dozės (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) žiurkėms buvo 125/250 mg/kg per parą, o šunims – 50/100 mg/kg per parą, ekspozicijos riba, palyginti su didžiausia rekomenduojama doze žmogui, buvo atitinkamai 0,57 ir 0,71 karto.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tiriant toksinį enmetazobaktamo poveikį žiurkių ir triušių reprodukcijai, tiek žiurkėms, tiek triušiams stebėta sulėtėjusio skeleto kaulėjimo (lokalizuoto kaukolėje) atveju. Triušiams padaugėjo vaisiaus žuvimo po implantacijos atveju, mažesnis vidutinis vaisiaus svoris ir skeleto pakitimai (susijungę krūtinkaulio segmentai). Šis poveikis pasireiškė kartu su toksiniu poveikiu nėščioms patelėms ir duodant kliniškai svarbias dozes. Taigi NOAEL žiurkėms yra 250 mg/kg per parą, o triušiams – 50 mg/kg per parą, o ekspozicijos riba, palyginti su didžiausia rekomenduojama doze žmogui, yra atitinkamai 1,14 karto ir 1,10 karto.

Atlikus peri-postnatalinį tyrimą su žiurkėmis, F1 kartos jaunikliams buvo nustatytas mažesnis svoris, šiek tiek vėluojantis vystymasis prieš nujunkymą ir sumažėjęs kelių patinų motorinis aktyvumas brendimo etape. Jaunikliams, atrinktiems 4 dieną po atsivedimo, jokių anomalijų nepastebėta, išskyrus užpakalinių galūnių pažeidimus (letenos sukimasis ir (arba) patinimas), kurie buvo užfiksuoti dviem F2 kartos jaunikliams iš skirtingų vadų, gavusiems 500 mg/kg per parą dozę. Taigi NOAEL žiurkėms yra 125 mg/kg per parą, o triušiams – 250 mg/kg per parą, o ekspozicijos riba, palyginti su didžiausia rekomenduojama doze žmogui, yra atitinkamai 0,68 karto ir 1,14 karto.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-argininas

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais arba tirpalais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Nustatytas fizikinis ir cheminis nesuderinamumas su šiais antibiotikais: metronidazolu, vankomicinu, gentamicinu, tobramicino sulfatu ir netilmicino sulfatu. Jeigu būtų skiriama gydytis kartu su kitais vaistiniais preparatais, šios medžiagos turėtų būti vartojamos atskirai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Paruošus

Flakoną su paruoštu tirpalu reikia nedelsiant praskiesti.

Praskiedus

Cheminis ir fizikinis stabilumas išlieka 6 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, o po to 2 valandas 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, išskyrus atvejus, kai atidarymo / ruošimo / skiedimo metodas pašalina mikrobino užteršimo riziką, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nevertojamas nedelsiant, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml flakonai (I tipo skaidraus stiklo) su kamščiu (brombutilo gumos) ir nuplėšiamu sandarikliu.

Pakuotėje yra 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas skirtas infuzijai į veną ir kiekvienas flakonai skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Ruošiant infuzinį tirpalą būtina laikytis aseptinės technikos.

Dozių paruošimas

Cefepimas-enmetazobaktamas yra suderinamas su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, 5 % gliukozės injekciniu tirpalu ir gliukozės injekcinio tirpalo bei natrio chlorido injekcinio tirpalo deriniu (kuriame yra 2,5 % gliukozės ir 0,45 % natrio chlorido).

EXBLIFEP tiekiamas kaip sausi milteliai vienadoziame flakone, kurį prieš infuziją į veną reikia paruošti ir tada praskiesti, kaip nurodyta toliau.

Norėdami paruošti reikiamą dozę infuzijai į veną, flakoną paruoškite taip, kaip nurodyta toliau pateiktoje **3 lentelėje**:

1. Iš infuzinio maišelio, kuriame yra 250 ml (suderinamas injekcinis tirpalas), paimkite 10 ml ir paruoškite cefepimo-enmetazobaktamo flakoną.
2. Švelniai pamaišykite, kad ištirtų. Paruoštame cefepimo-enmetazobaktamo tirpale apytikslė cefepimo koncentracija bus 0,20 g/ml, o apytikslė enmetazobaktamo koncentracija – 0,05 g/ml. Galutinis tūris yra maždaug 10 ml.

DĖMESIO! PARUOŠTAS TIRPALAS NĖRA SKIRTAS TIESIOGINEI INJEKCIJAI.

Paruoštą tirpalą prieš infuziją į veną reikia **nedelsiant** toliau skiesti 250 ml infuziniame maišelyje (suderinamas injekcinis tirpalas). Norėdami praskiesti paruoštą tirpalą, ištraukite visą ar dalį praskiesto flakono turinio ir supilkite jį atgal į infuzinį maišelį, kaip nurodyta toliau pateiktoje **3 lentelėje**.

3. Praskiesto tirpalo infuzija į veną turi būti baigta per 8 valandas, jei jis laikomas šaldytuve (t. y. nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje; jei jis buvo laikomas šaldytuve trumpiau nei 6 valandas, prieš leidžiant jam pasiekti kambario temperatūrą ir po to skiriamas kambario temperatūroje 2 arba 4 valandas).

3 lentelė. Cefepimo-enmetazobaktamo dozių paruošimas

Cefepimo / enmetazobaktamo dozė	Flakonų, kuriuos reikia paruošti, skaičius	Tūris, kurį reikia ištraukti iš kiekvieno paruošto flakono tolesniam praskiedimui	Galutinis infuzinio maišelio tūris
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Visas turinys (apie 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (nepanaudotą dalį išmeskite)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (nepanaudotą dalį išmeskite)	242,5 ml

Prieš naudojimą apžiūrėkite flakoną. Jį galima naudoti tik tuo atveju, jei tirpale nėra matomų dalelių. Naudokite tik skaidrius tirpalus.

Kaip ir kitų cefalosporinų atveju, cefepimo-enmetazobaktamo tirpalai, priklausomai nuo laikymo sąlygų, gali įgauti geltoną ar gintarinę spalvą. Tačiau tai neturi neigiamos įtakos vaistinio preparato poveikiui.

Paruoštas tirpalas turi būti vartojamas infuzijos į veną būdu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1794/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
cefepimas / enmetazobaktamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra cefepimo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 2 g cefepimo ir 0,5 g enmetazobaktamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-argininas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skirtas leisti į veną paruošus ir praskiedus.

Vartoti tik vieną kartą

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1794/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g milteliai koncentratui
cefepimas / enmetazobaktamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra cefepimo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 2 g cefepimo ir 0,5 g enmetazobaktamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-argininas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai koncentratui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skirta vartoti i.v. paruošus ir praskiedus.

Vartoti tik vieną kartą

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Advanz Pharma Limited
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1794/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

EXBLIFEP 2 g/0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui cefepimas / enmetazobaktamas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EXBLIFEP ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EXBLIFEP
3. Kaip vartoti EXBLIFEP
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EXBLIFEP
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EXBLIFEP ir kam jis vartojamas

EXBLIFEP yra antibiotikas. Jo sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos:

- cefepimas, kuris priklauso antibiotikų, vadinamų ketvirtos kartos cefalosporiniais, grupei ir gali naikinti tam tikras bakterijas;
- enmetazobaktamas, kuris blokuoja fermentų, vadinamų beta laktamazėmis, veikimą. Dėl šių fermentų bakterijos tampa atsparios cefepimui, nes jie suskaido antibiotiką prieš jam pradėdant veikti. Blokuodamas beta laktamazių veikimą, enmetazobaktamas padidina cefepimo veiksmingumą naikinant bakterijas.

EXBLIFEP vartojamas suaugusiesiems, sergantiems šiomis ligomis, gydyti:

- komplikuotomis (sunkioms) šlapimo takų (šlapimo pūslės ir inkstų) infekcijomis;
- tam tikros rūšies pneumonija (plaučių uždegimu), kuri pasireiškia gulint ligoninėje;

Exblifep taip pat vartojamas bakteriemijai (bakterijų buvimui kraujyje), sukeltai arba galimai sukeltai bet kurios iš pirmiau išvardytų infekcijų, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant EXBLIFEP

EXBLIFEP vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija cefepimui, enmetazobaktamui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija cefalosporinams – antibiotikams, vartojamiems įvairioms infekcijoms gydyti;
- jeigu Jums buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija (pvz., stiprus odos lupimasis, veido, rankų, kojų, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, rijimo ar kvėpavimo pasunkėjimas) į vadinamuosius beta laktamazės antibiotikus (pavyzdžiui, penicilinus, karbapenemus ar monobaktamus).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, **prieš** pradėdami vartoti EXBLIFEP, jeigu:

- yra alergija cefalosporinams, penicilinams arba kitiems antibiotikams (žr. skyrių „Exblifep vartoti draudžiama“);
- sergate ar sirgote astma arba esate jautrūs alerginėms reakcijoms. Gydytojas patikrins, ar nėra alergijos požymių, kai pirmą kartą vartosite šio vaisto (žr. 4 skyrių);
- yra inkstų sutrikimų. Jūsų gydytojui gali tekti keisti šio vaisto dozę;
- Jums planuojama atlikti bet kokius kraujo ar šlapimo tyrimus. Šis vaistas gali pakeisti kai kurių tyrimų rezultatus (žr. 4 skyrių).

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku **EXBLIFEP vartojimo metu**, jeigu:

- gydymo metu arba iš karto po jo pasireiškia sunkus ir nuolatinis viduriavimas. Tai gali būti storosios žarnos uždegimo požymis, kuriam reikės skubios medicininės intervencijos;
- įtariate, kad ilgesnį laiką vartojant EXBLIFEP Jums kilo nauja infekcija. Tai gali būti infekcija, kurią sukelia cefepimui nejautrūs mikroorganizmai, dėl to gali reikėti nutraukti gydymą EXBLIFEP.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams, nes nėra pakankamai informacijos apie jo vartojimą šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir EXBLIFEP

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate toliau nurodytųjų vaistų:

- kitų antibiotikų, ypač aminoglikozidų (pavyzdžiui, gentamicino) arba „skysčius iš organizmo šalinančių tablečių“ (diuretikų, pavyzdžiui, furozemido). Jei vartojate šių vaistų, reikia stebėti Jūsų inkstų funkciją;
- vaistų, vartojamų kraujo krešėjimui mažinti (kumarino antikoagulantų, pavyzdžiui, varfarino). Gali būti, kad jų poveikis sustiprės, kai vartosite Exblifep;
- tam tikrų rūšių antibiotikų (bakteriostatinių antibiotikų). Jie gali turėti poveikio EXBLIFEP veikimui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Gydytojas patars, ar nėštumo metu turite vartoti EXBLIFEP.

Exblifep gali išsiskirti į motinos pieną. Jeigu žindote, gydytojas patars, ar turėtumėte nutraukti žindymą, ar susilaikyti nuo gydymo EXBLIFEP, atsižvelgdamas į žindymo naudą Jūsų vaikui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti svaigulį, kuris gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol nenustos svaigti galva.

3. Kaip vartoti EXBLIFEP

Gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas šį vaistą Jums skirs infuzijos (lašelinės) būdu į veną (tiesiai į kraują). Priklausomai nuo infekcijos, kuria sergate, tipo ir Jūsų inkstų funkcijos, infuzija bus atliekama per dvi arba keturias valandas.

Rekomenduojama dozė yra vienas flakonas (2 g cefepimo ir 0,5 g enmetazobaktamo) kas 8 valandas.

Gydymas paprastai trunka nuo 7 iki 14 parų, priklausomai nuo infekcijos sunkumo ir vietos bei nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą.

Jeigu yra inkstų funkcijos sutrikimų, gydytojui gali tekti sumažinti dozę arba pakeisti EXBLIFEP vartojimo dažnumą (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Ką daryti pavartojus per didelę EXBLIFEP dozę?

Kadangi šį vaistą skiria gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas, mažai tikėtina, kad Jums bus paskirta per didelė EXBLIFEP dozė. Vis dėlto, jeigu kiltų kokių nors abejonių, nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti EXBLIFEP

Jeigu manote, kad Jums nebuvo sulašinta EXBLIFEP dozė, nedelsdami pasakykite gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis, nes gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- anafilaksinė (alerginė) reakcija ir angioneurozinė edema. Tai gali būti pavojinga gyvybei. Požymiai ir simptomai gali būti staigus lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas, stiprus išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimai.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Stivenso-Džonsono (angl. *Stevens-Johnson*) sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė. Labai intensyvios ir sunkios odos reakcijos. Nepageidaujama odos reakcija gali pasireikšti išbėrimu su pūslėmis arba be jų. Gali pasireikšti odos sudirginimas, opos ar patinimas burnoje, gerklėje, akyse, nosyje ir aplink lytinius organus, karščiavimas bei į gripą panašūs simptomai. Odos išbėrimas gali peraugti į rimtą išplitusį odos pažeidimą (epidermio ir paviršinių gleivinių lupimąsi) su gyvybei pavojingomis pasekmėmis.

Kitas šalutinis poveikis

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti po gydymo Exblifeb, yra išvardytas toliau.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų):

Kraujo tyrimuose nustatytas šalutinis poveikis:

- teigiamas Kumbso testas (kraujo tyrimas, kuriuo tikrinama, ar nėra antikūnų, veikiančių Jūsų organizmo raudonuosius kraujo kūnelius).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infuzijos vietos flebitas (infuzijos vietos uždegimas, sukiantis skausmą, patinimą ir paraudimą išilgai venos);
- reakcija, skausmas ir uždegimas infuzijos vietoje;
- viduriavimas;
- odos išbėrimas;
- galvos skausmas.

Kraujo tyrimuose nustatytas šalutinis poveikis:

- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje;
- padidėjęs bilirubino (medžiagos, kurią gamina kepenys) kiekis kraujyje;
- padidėjęs amilazės (fermento, padedančio organizmui virškinti angliavandenius) aktyvumas kraujyje;

- padidėjęs lipazės (fermento, padedančio organizmui virškinti riebalus) aktyvumas kraujyje;
- padidėjęs laktato dehidrogenazės (žymens, rodančio organizmo ląstelių ir audinių pažeidimą) aktyvumas kraujyje;
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus pokyčiai (eozinofilija);
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (anemija);
- sulėtėjęs kraujo krešėjimas (pailgėjęs kraujo krešėjimo laikas).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- *clostridioides difficile* sukeltas viduriavimas (CDSV) – skausmingas, sunkus viduriavimas, kurį sukelia bakterijos, vadinamos *clostridioides difficile*;
- grybelinė burnos infekcija;
- makšties infekcija;
- storosios žarnos uždegimas, sukeliantis viduriavimą, dažniausiai su krauju ir gleivėmis;
- svaigulys, pykinimas, vėmimas;
- odos paraudimas, dilgėlinė, niežėjimas;
- karščiavimas;
- infuzijos vietos uždegimas.

Kraujo tyrimuose nustatytas šalutinis poveikis:

- mažas tam tikrų kraujo kūnelių kiekis (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija);
- padidėjęs šlapalo ir kreatinino (rodikliai, rodantys sumažėjusią inkstų funkciją) kiekis kraujyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- dusulys;
- pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas;
- grybelinė infekcija;
- konvulsijos (priepuoliai);
- skonio pojūčio pakitimas;
- odos dilgčiojimo ar nutirpimo, bado ir dygčiojimo pojūtis;
- niežėjimas makšties srityje ir aplink ją;
- alerginis dermatitas;
- šaltkrėtis;
- kraujagyslių išsiplėtimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- koma;
- sumažėjęs sąmoningumas;
- encefalopatija (kenksmingos medžiagos ar infekcijos sukeltas smegenų sutrikimas);
- pakitusi sąmonės būseną;
- raumenų trūkčiojimai;
- sumišimas, haliucinacijos;
- klaidingai teigiami gliukozės šlapime tyrimai;
- inkstų sutrikimai (nepakankamumas arba bet kokie kiti struktūriniai pokyčiai ar funkcijos sutrikimas);
- kraujavimas;
- daugiaformė eritema (odos išbėrimas, dėl kurio gali atsirasti pūslės, ir kuris atrodo kaip maži taikiniai (centrinę tamsią dėmę supa šviesesnė sritis, o aplink kraštą – tamsus žiedas).

Kraujo tyrimuose nustatytas šalutinis poveikis:

- labai mažas baltųjų kraujo kūnelių granulocitų kiekis (*agranulocitozė*);
- per greitai suyrantys raudonieji kraujo kūneliai (*hemolizinė anemija*);
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis, kurį lemia kaulų čiulpų nesugebėjimas pagaminti pakankamai naujų ląstelių (*aplastinė anemija*).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EXBLIFEP

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas naudoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošus ir praskiedus: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 6 valandas iki vartojimo.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistas turi būti vartojamas iš karto paruošus.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EXBLIFEP sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra cefepimas ir enmetazobaktamas.
- Kiekviename flakone yra cefepimo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 2 g cefepimo ir 0,5 g enmetazobaktamo.
- Pagalbinė medžiaga yra L-argininas.

EXBLIFEP išvaizda ir kiekis pakuotėje

EXBLIFEP yra balti arba gelsvi milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui), tiekiami 20 ml stikliniame flakone su brombutilo gumos kamščiu ir nuplėšiamu sandarikliu.

Pakuotėje yra 10 flakonų.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Tirpalo ruošimas

Šis vaistinis preparatas skirtas infuzijai į veną ir kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Ruošiant infuzinį tirpalą būtina laikytis aseptinės technikos.

Dozių paruošimas

Cefepimas-enmetazobaktamas yra suderinamas su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, 5 % gliukozės injekciniu tirpalu ir gliukozės injekcinio tirpalo bei natrio chlorido injekcinio tirpalo deriniu (kuriame yra 2,5 % gliukozės ir 0,45 % natrio chlorido).

EXBLIFEP tiekiamas kaip sausi milteliai vienadoziame flakone, kurį prieš infuziją į veną reikia paruošti ir tada praskiesti, kaip nurodyta toliau.

Norėdami paruošti reikiamą dozę infuzijai į veną, flakoną paruoškite taip, kaip nurodyta toliau pateiktoje **1 lentelėje**:

1. Iš infuzinio maišelio, kuriame yra 250 ml (suderinamas injekcinis tirpalas), paimkite 10 ml ir paruoškite cefepimo-enmetazobaktamo flakoną.
2. Švelniai pamaišykite, kad ištirtų. Paruoštame cefepimo-enmetazobaktamo tirpale apytikslė cefepimo koncentracija bus 0,20 g/ml, o apytikslė enmetazobaktamo koncentracija – 0,05 g/ml. Galutinis tūris yra maždaug 10 ml.

DĖMESIO! PARUOŠTAS TIRPALAS NĖRA SKIRTAS TIESIOGINEI INJEKCIJAI.

Paruoštą tirpalą prieš infuziją į veną reikia **nedelsiant** toliau skiesti 250 ml infuziniame maišelyje (suderinamas injekcinis tirpalas). Norėdami praskiesti paruoštą tirpalą, ištraukite visą ar dalį praskiesto flakono turinio ir supilkite jį atgal į infuzinį maišelį, kaip nurodyta toliau pateiktoje **1 lentelėje**.

3. Praskiesto tirpalo infuzija į veną turi būti baigta per 8 valandas, jei jis laikomas šaldytuve (t. y. nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje; jei jis buvo laikomas šaldytuve trumpiau nei 6 valandas, prieš leidžiant jam pasiekti kambario temperatūrą ir po to skiriamas kambario temperatūroje 2 arba 4 valandas).

1 lentelė. Cefepimo-enmetazobaktamo dozių paruošimas

Cefepimo / enmetazobaktamo dozė	Flakonų, kuriuos reikia paruošti, skaičius	Tūris, kurį reikia ištraukti iš kiekvieno paruošto flakono tolesniam praskiedimui	Galutinis infuzinio maišelio tūris
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Visas turinys (apie 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (nepanaudotą dalį išmeskite)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (nepanaudotą dalį išmeskite)	242,5 ml

Prieš naudojimą apžiūrėkite flakoną. Jį galima naudoti tik tuo atveju, jei tirpale nėra matomų dalelių. Naudokite tik skaidrius tirpalus.

Kaip ir kitų cefalosporinų atveju, cefepimo-enmetazobaktamo tirpalai, priklausomai nuo laikymo sąlygų, gali įgauti geltoną ar gintarinę spalvą. Tačiau tai neturi neigiamos įtakos vaistinio preparato poveikiui.

Paruoštas tirpalas turi būti vartojamas infuzijos į veną būdu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.