

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur cefepīma dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 2 g cefepīma (*cefepime*), un 0,5 g enmetazobaktāma (*enmetazobactam*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts līdz dzeltenīgs pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EXBLIFEP ir paredzēts šādu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):

- komplikētas urīnceļu infekcijas (kUCI), tajā skaitā pielonefrīts;
- hospitāla pneimonija (HP), tajā skaitā ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija (VSP).

Pacientu ar bakterēmiju, kas radusies vai varētu būt radusies saistībā ar jebkuru no iepriekš uzskaitītajām infekcijām, ārstēšanai.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par racionālu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Komplikētas urīnceļu infekcijas (kUCI), tajā skaitā pielonefrīta ārstēšanai ieteicamā deva pacientiem ar normālu nieru darbību ir 2 g/0,5 g cefepīma/enmetazobaktāma ik pēc 8 stundām, ko ievada 2 stundu ilgās intravenozas infūzijas veidā.

Pacientiem ar palielinātu nieru klīrensu ($eGF\bar{A} > 150$ ml/min) ieteicama infūzijas pagarināšana līdz 4 stundām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Hospitālas pneimonijas (HP), tajā skaitā ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītas pneimonijas (VSP) ārstēšanai ieteicamā deva pacientiem ar normālu nieru darbību ir 2 g/0,5 g cefepīma/enmetazobaktāma ik pēc 8 stundām, ko ievada 4 stundu ilgās intravenozas infūzijas veidā.

Parastais ārstēšanas ilgums ir no 7 līdz 10 dienām. Kopumā zāles jāievada ne mazāk kā 7 dienas un ne ilgāk kā 14 dienas. Pacientiem ar bakterēmiju var būt nepieciešama līdz pat 14 dienu ilgā ārstēšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem, pamatojoties tikai uz vecumu, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (eGFĀ) ir mazāks par 60 ml/min, ieteicams pielāgot devu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ieteicamā deva pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbību ir norādīta 1. tabulā.

Pacientiem, kuri saņem nepārtrauktu nieru aizstājterapiju (NNAT), nepieciešama lielāka deva nekā pacientiem ar hemodialīzi. Pacientiem, kuri saņem nepārtrauktu nieru aizstājterapiju, deva jāpielāgo, vadoties pēc NNAT klirensa (KL_{NNAT} ml/min).

Pacientiem ar mainīgu nieru darbību vismaz vienu reizi dienā ir jākontrolē kreatinīna koncentrācija serumā un eGFĀ un attiecīgi jāpielāgo EXPLIFEP deva.

Pacientiem ar hospitālu pneimoniju (HP), tajā skaitā ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītu pneimoniju (VSP), infūzijas ilgumam jābūt 4 stundas, neatkarīgi no nieru darbības traucējumu pakāpes.

1. tabula. EXBLIFEP ieteicamā deva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Absolūtais eGFĀ (ml/min)	EXBLIFEP ieteicamā devu shēma (cefepīms un enmetazobaktāms)	Devas lietošanas intervāls
Viegli (60 - <90)	2 g cefepīma un 0,5 g enmetazobaktāma	Ik pēc 8 stundām
Vidēji (30- <60)	1 g cefepīma un 0,25 g enmetazobaktāma	Ik pēc 8 stundām
Smagi (15- <30)	1 g cefepīma un 0,25 g enmetazobaktāma	Ik pēc 12 stundām
Nieru slimību terminālā stadijā (<15)	1 g cefepīma un 0,25 g enmetazobaktāma	Ik pēc 24 stundām
Pacientiem nepieciešama hemodialīze	Piesātinošā deva 1 g cefepīma un 0,25 g enmetazobaktāma terapijas pirmajā dienā, pēc tam 0,5g cefepīma un 0,125 g enmetazobaktāma (ik pēc 24 stundām, bet pēc hemodialīzes seansa hemodialīzes dienās)	Ik pēc 24 stundām
Pacienti, kuriem veic nepārtrauktu ambulatoru peritoneālu dialīzi (<i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i> ; CAPD)	2 g cefepīma un 0,5 g enmetazobaktāma	Ik pēc 48 stundām

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

EXBLIFEP ievada intravenozas infūzijas veidā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ājām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret jebkuru cefalosporīnu grupas antibakteriālu līdzekli.
- Smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilaktiska reakcija, smaga ādas reakcija) pret jebkuru cita veida bēta laktāma antibakteriālo līdzekli (piemēram, penicilīniem, karbapenēmiem vai monobaktāmiem).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Lietojot cefepīmu un cefepīmu-enmetazobaktāmu, ziņots par nopietnām un dažreiz letālām paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret citiem bēta laktāma antibiotiskajiem līdzekļiem, var būt paaugstināta jutība arī pret cefepīmu-enmetazobaktāmu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacients ir rūpīgi jāizjautā, lai noteiktu, vai agrāk nav bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret bēta laktāma antibiotiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Cefepīmu-enmetazobaktāmu jāievada piesardzīgi pacientiem ar astmu vai atopisku dermatītu anamnēzē.

Pirmās ievadīšanas laikā pacients rūpīgi jākontrolē. Ja rodas alergiska reakcija, ārstēšana nekavējoties ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši neatliekamie pasākumi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem absolūtais eGF_A ir mazāks par 60 ml/min, ir jāpielāgo deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot cefepīmu-enmetazobaktāmu, ziņots par atgriezenisku encefalopātiju (apziņas traucējumiem, tajā skaitā apjukumu, halucinācijām, stuporu un komu), mioklonusu, krampjiem (tajā skaitā nekonvulsīvu *status epilepticus*) un/vai nieru mazspēju, ja pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nesamazināja devu. Dažos gadījumos pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ziņots par neirotoksicitāti, neskatoties uz devas pielāgošanu.

Ja vienlaicīgi ar cefepīmu-enmetazobaktāmu lieto nefrotoksiskas zāles, piemēram, aminoglikozīdus un spēcīgus diurētiskos līdzekļus, rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Ar *Clostridioides difficile* saistīta caureja (CDSC)

Lietojot cefepīmu-enmetazobaktāmu, ziņots par CDSC, kuras smaguma pakāpe var būt no vieglas caurejas līdz letālam kolītam. CDSC ir jāapsver pacientiem, kuriem ir caureja cefepīma-enmetazobaktāma ievadīšanas laikā vai pēc tās. Jāapsver cefepīma-enmetazobaktāma terapijas pārtraukšana un atbalstošu pasākumu izmantošana kopā ar specifiskas *C. difficile* ārstēšanas nozīmēšanu. Zāles, kas nomāc peristaltiku, lietot nedrīkst.

Neuzņēmīgi mikroorganismi

Cefepīma-enmetazobaktāma lietošana var izraisīt nejutīgu mikroorganismu pārmērīgu savairošanos, kā dēļ var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana vai citi atbilstoši pasākumi.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz vecumu, deva nav jāpielāgo. Tā kā gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība, jāievēro piesardzība, izvēloties devu, un jākontrolē nieru darbība.

Klīnisko datu ierobežojumi

Hospitāla pneimonija, tajā skaitā ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija

Cefepīma-enmetazobaktāma lietošana pacientu ar hospitālu pneimoniju, tajā skaitā ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītu pneimoniju, ārstēšanai pamatojas uz pieredzi ar cefepīma monoterapiju un cefepīma-enmetazobaktāma farmakokinētikas-farmakodinamikas analīzi.

Antibakteriālas iedarbības spektra ierobežojumi

Cefepīms ir nedaudz aktīvs vai neaktīvs pret lielāko daļu grampozitīvu mikroorganismu un anaerobu (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Ja zināms, ka šie patogēnie mikroorganismi ir iesaistīti infekcijas procesā, vai ir aizdomas par to, ir jālieto papildus antibakteriālie līdzekļi.

Enmetazobaktāma inhibējošās darbības spektrs ietver A klases paplašināta spektra bēta laktamāzes (*extended spectrum β -lactamases; ESBL*). Enmetazobaktāms nepārlicinoši inhibē A klases karbapenēmāzi *Klebsiella pneumoniae* karbapenēmāzi (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase; KPC*) un neinhibē B, C vai D bēta laktamāzes. Cefepīms parasti ir stabils pret hidrolīzi ar C klases AmpC un D klases OXA-48 enzīmiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ietekme uz seroloģiskiem izmeklējumiem

Ārstēšanas ar cefepīmu-enmetazobaktāmu laikā var attīstīties pozitīva tiešā vai netiešā Kumbsa reakcija bez pierādījumiem par hemolīzi, kā tas novērots cefepīma gadījumā.

Cefalosporīna grupas antibiotiskie līdzekļi var izraisīt viltus pozitīvu glikozes reakciju urīnā, izmantojot vara redukcijas testus (Benedikta vai Fēlinga šķīdums vai Clinitest tabletes), bet ne enzīmu (glikozes oksidāzi) saturošus testus glikozūrijas noteikšanai. Tādēļ ir ieteicams izmantot glikozes testus, kuru pamatā ir enzimatiskās glikozes oksidāzes reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski mijiedarbības pētījumi ar enmetazobaktāmu nav veikti.

Taču, pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem un ņemot vērā eliminācijas ceļus, enmetazobaktāma farmakokinētiskās mijiedarbības iespējamība ir maza.

Vienlaicīga ārstēšana ar bakteriostatiskiem antibiotiskajiem līdzekļiem var traucēt bēta laktāma antibiotisko līdzekļu darbību. Cefalosporīna grupas antibiotiskie līdzekļi var pastiprināt kumarīna grupas antikoagulantu darbību, kā to novēroja cefepīma gadījumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par cefepīma-enmetazobaktāma lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti attiecīgas enmetazobaktāma klīniskās iedarbības gadījumā, bet bez teratogenitātes pazīmēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Enmetazobaktāmu var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja absolūti nepieciešams un tikai tad, ja ieguvums mātei atsvēr risku bērnam.

Barošana ar krūti

Fizikāli ķīmiskie dati liecina par cefepīma-enmetazobaktāma izdalīšanos cilvēka pienā, un ir pierādīts, ka cefepīms-enmetazobaktāms izdalās žurku pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar cefepīmu-enmetazobaktāmu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Cefepīma un enmetazobaktāma ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Žurku tēviņiem un mātītēm, kuri ārstēti ar cefepīmu vai enmetazobaktāmu, nav novēroti fertilitātes traucējumi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

EXBLIFEP mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, izmainīts apziņas stāvoklis, reibonis, apjukums vai halucinācijas, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās 3. fāzes pētījumā, bija alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās (4,8%), aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās (3,5%), caureja (2,9%) un flebīts infūzijas vietā (1,9%). Nopietna nevēlamā blakusparādība – *Clostridioides difficile* kolīts – radās 0,2% (1/516).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, lietojot cefepīmu monoterapijā, un/vai cefepīma-enmetazobaktāma 2. fāzes vai/un 3. fāzes pētījumos ziņots par tālāk norādītajām blakusparādībām.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, biežumam un MedDRA terminoloģijas ieteicamajam terminam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums pēc orgānu sistēmu klasifikācijas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	MedDRA ieteicamais termins (<i>preferred term</i>; PT)
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Retāk	<i>Ar Clostridioides difficile saistīta caureja (CDSC), mutes dobuma kandidoze^a, vagināla infekcija</i>
	Reti	<i>Candida infekcija^a</i>
	Ļoti bieži	<i>Pozitīvs Kumsa tests^a</i>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	MedDRA ieteicamais termins (preferred term; PT)
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Protrombīna laika pagarināšanās ^a , aktivētā parciālā tromboplastīna laika pagarināšanās ^a , anēmija ^a , eozinofīlija ^a
	Retāk	Trombocitopēnija, leukopēnija ^a , neutropēnija ^a
	Nav zināms	Aplastiskā anēmija ^b , hemolītiskā anēmija ^b , agranulocitose ^a
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Reti	Anafilaktiska reakcija ^a , angioedēma ^a , alerģisks dermatīts
	Nav zināms	Anafilaktisks šoks ^a
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Nav zināms	Viltus pozitīvs urīna glikozes tests ^a
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Nav zināms	Apjukuma stāvoklis ^a , halucinācijas ^a
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Galvassāpes
	Retāk	Reibonis
	Reti	Krampji ^a , parestēzija ^a , disgeizija
	Nav zināms	Koma ^a , stupors ^a , encefalopātija ^a , izmainīts apziņas stāvoklis ^a , mioklonuss ^a
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Flebīts infūzijas vietā
	Reti	Vazodilatācija ^a
	Nav zināms	Asiņošana ^b ,
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Reti	Aizdusa ^a
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>	Bieži	Caureja
	Retāk	Pseudomembranozs kolīts, kolīts, vemšana, slikta dūša,
	Reti	Sāpes vēderā, aizcietējums
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartātamīnotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Bieži	Izsitumi
	Retāk	Eritēma, nātrene, nieze
	Nav zināms	Toksiska epidermas nekrolīze ^b , Stīvensa-Džonsona sindroms ^b , daudzformu eritēma ^b
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs
	Nav zināms	Nieru mazspēja ^a , toksiska nefropātija ^b

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	MedDRA ieteicamais termins (<i>preferred term</i> ; PT)
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Reti	Vulvovagināla nieze
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Bieži	Reakcija infūzijas vietā, sāpes injekcijas vietā, iekaisums injekcijas vietā
	Retāk	Drudzis ^a , iekaisums infūzijas vietā
	Reti	Drebuļi ^a
<i>Izmeklējumi</i>	Bieži	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās, lipāzes līmeņa paaugstināšanās, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās

^a: Nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas tikai cefepīma monoterapijas gadījumā.

^b: Nevēlamās blakusparādības, kas kopumā tiek uzskatītas kā attiecināmas uz citiem šīs klases savienojumiem (klases ietekme).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pārdozēšanas simptomi ietver encefalopātiju (apziņas traucējumus, tajā skaitā apjukumu, halucinācijas, stuporu un komu), mioklonusu un krampjus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšana

Nejauša pārdozēšana notika, ja lielas devas ievadīja pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Smagas pārdozēšanas gadījumā, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, hemodialīze palīdz izvadīt cefepīmu un enmetazobaktāmu no organisma; peritoneāla dialīze nav lietderīga (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi bēta laktāma antibakteriālie līdzekļi, ceturtās paaudzes cefalosporīni. ATĶ kods: J01DE51

Darbības mehānisms

Cefepīmam ir baktericīda iedarbība, inhibējot peptidoglikāna šūnu sienīgu sintēzi, saistoties ar penicilīnu saistošiem proteīniem (*penicillin-binding proteins*; PBPs) un inhibējot tos. Cefepīms parasti ir stabils pret hidrolīzi ar C klases AmpC un D klases OXA-48 enzīmiem.

Enmetazobaktāms ir penicilānskābes sulfona bēta laktamāzes inhibitors, kas strukturāli līdzīgs penicilīnam. Enmetazobaktāms saistās ar β-laktamāzēm un novērš cefepīma hidrolīzi. Tas ir aktīvs

pret A klases ESBL. Enmetazobaktāms ticami neinhībē A klases karbapenēmāzi KPC un neinhībē B, C vai D klases bēta laktamāzes.

Rezistence

Baktēriju rezistences mehānisms, kas var ietekmēt cefepīmu-enmetazobaktāmu, ietver mutācijas vai iegūtu PBP, samazinātu ārējās membrānas caurlaidību pret kādu no sastāvdaļām, kādas no sastāvdaļām aktīvu noplūdi, β-laktamāzes enzīmu refraktaritāti pret enmetazobaktāma inhibīciju un spēju hidrolizēt cefepīmu.

Antibakteriālā aktivitāte kombinācijā ar citiem līdzekļiem

In vitro cefepīma-enmetazobaktāma un zāļu kombinācijas pētījumos ar azitromicīnu, aztreonāmu, klindamicīnu, daptomicīnu, doksiciklīnu, gentamicīnu, levofloksacīnu, linezolidu, metronidazolu, trimetoprimu-sulfametoksazolu vai vankomicīnu antagonisms netika pierādīts.

Jutības pārbaudes robežkoncentrācijas

MIC (minimālā inhibējošā koncentrācija) interpretācijas kritērijus jutības testēšanai ir noteikusi Eiropas Antimikrobiālās jutības noteikšanas komiteja (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST*) attiecībā uz cefepīma-enmetazobaktāmu, un tie ir uzskaitīti šeit: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Ir pierādīts, ka cefepīma pretmikrobu iedarbība vislabāk korelē ar dozēšanas intervāla laika procentuālo daļu, kurā brīvās aktīvās vielas koncentrācija pārsniedz cefepīma-enmetazobaktāma MIC (% fT > MIC). Enmetazobaktāma farmakokinētiskais/farmakodinamiskais (FK-FD) indekss ir dozēšanas intervāla laika procentuālā daļa, kurā brīvās aktīvās vielas koncentrācija pārsniedz robežvērtības koncentrāciju (% fT > C_T).

Klīniskā efektivitāte pret specifiskiem patogēniem

Klīniskajos pētījumos ir pierādīta efektivitāte pret patogēniem, kas uzskaitīti zem katras indikācijas un kas bija jutīgi pret cefepīmu-enmetazobaktāmu *in vitro*.

Komplicētas urīnceļu infekcijas, tajā skaitā pielonefrīts

Gramnegatīvie mikroorganismi:

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

Klīniskā efektivitāte nav pierādīta pret šādiem patogēniem, kas attiecas uz apstiprinātajām indikācijām, lai gan *in vitro* pētījumi liecina, ka tie varētu būt jutīgi pret cefepīmu un cefepīmu-enmetazobaktāmu, ja nav iegūtas rezistences mehānismu:

Gramnegatīvie mikroorganismi:

- *Klebsiella aerogenes*;
- *Klebsiella oxytoca*;
- *Serratia marcescens*;
- *Citrobacter freundii*;
- *Citrobacter koseri*;
- *Providencia rettgeri*;
- *Providencia stuartii*;
- *Acinetobacter baumannii*;

- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Enterobacter cloacae*.

Grampozitīvie mikroorganismi:

- *Staphylococcus aureus* (tikai pret meticilīnu jutīgais).

In vitro dati liecina, ka šādas sugas nav jutīgas pret cefepīmu-enmetazobaktāmu:

- *Enterococcus* sugas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus EXBLIFEP vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās gramnegatīvu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai (mērķa indikācijās “komplicētas urīnceļu infekcijas (kUCI), tajā skaitā pielonefrīta, ārstēšana”, “hospitālas pneimonijas (HP), tajā skaitā ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītas pneimonijas (VSP) ārstēšana” un “pacientu ar bakterēmiju, kas radusies vai varētu būt radusies saistībā ar jebkuru no iepriekš uzskaitītajām infekcijām, ārstēšana”) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 2 g cefepīma un 0,5 g enmetazobaktāma intravenozas (i.v.) ievadīšanas 2 stundu laikā ik pēc 8 stundām pacientiem ar kUCI maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}), ko novērtēja 1. un 7. dienā, bija 87 – 100 µg/ml un 17 – 20 µg/ml attiecīgi cefepīmam un enmetazobaktāmam.

Populācijas FK analīzē nebija nozīmīgas C_{max} un AUC atšķirības veseliem brīvprātīgajiem un kUCI pacientiem.

Izkliede

Cefepīms un enmetazobaktāms labi izkļiedējas organisma šķidrumsos un audos, tajā skaitā bronhu gļotādā. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, cefepīma kopējais izkļiedes tilpums bija 16,9 l un enmetazobaktāma – 20,6 l.

Cefepīma saistīšanās ar seruma olbaltumvielām ir aptuveni 20% un tā nav atkarīga no koncentrācijas serumā. Enmetazobaktāma saistīšanās ar seruma olbaltumvielām ir nenozīmīga.

Epitēlija apvalka šķidrums (*epithelial lining fluid*; ELF) pētījumā veseliem brīvprātīgajiem cefepīms un enmetazobaktāms līdzīgi penetrēja plaušas – attiecīgi līdz 73% un 62% 8 stundas pēc infūzijas sākuma, un fAUC (ELF/plazma) bioizkļiedes koeficients visā 8 stundu dozēšanas intervālā bija 47% cefepīmam un 46% enmetazobaktāmam.

Biotransformācija

Cefepīms tiek metabolizēts nelielā apjomā. Galvenais metabolīts ir N-metilpirolidīns (NMP), kas veido aptuveni 7% no ievadītās devas.

Enmetazobaktāms tiek minimāli metabolizēts aknās.

Eliminācija

Gan cefepīms, gan enmetazobaktāms galvenokārt tiek izvadīti caur nierēm neizmainītas vielas veidā.

Cefepīma 2 g un enmetazobaktāma 500 mg vidējais eliminācijas pusperiods, ievadot kombinācijā kUCI pacientiem, bija attiecīgi 2,7 stundas un 2,6 stundas.

Aptuveni 85% cefepīma ievadītās devas neizmainītā veidā atrodama urīnā.
Aptuveni 90% enmetazobaktāma devas izdalījās neizmainītā veidā urīnā 24 stundu periodā.
Enmetazobaktāma vidējais nieru klīrenss bija 5,4 l/h un vidējais kopējais klīrenss bija 8,1 l/h.

Pēc vairāku intravenozu infūziju ievadīšanas ik pēc 8 stundām 7 dienas pētāmām personām ar normālu nieru darbību cefepīms vai enmetazobaktāms neuzkrājās.

Linearitāte/nelinearitāte

Cefepīma un enmetazobaktāma maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un aktīvas vielas koncentrācijas plazmā-laika zemlīknes laukums (AUC) palielinājās proporcionāli devai pētīto devu diapazonā (cefepīms – no 1 grama līdz 2 gramiem un enmetazobaktāms – no 0,6 gramiem līdz 4 gramiem), ievadot vienreizējas intravenozas infūzijas veidā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Cefepīma farmakokinētika ir pētīta gados vecākiem (no 65 gadu vecuma) vīriešiem un sievietēm. Drošums un efektivitāte gados vecākiem pacientiem bija salīdzināma ar pieaugušajiem, bet eliminācijas pusperiods bija nedaudz ilgāks un nieru klīrenss mazāks gados vecākiem pacientiem. Gados vecākiem pacientiem ar pavājinātu nieru darbību ir jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Enmetazobaktāma populācijas FK analizē nepierādīja nekādas klīniski nozīmīgas FK rādītāju izmaiņas gados vecākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Cefepīmam bez devas pielāgošanas AUC_{0inf} personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem ir attiecīgi aptuveni 1,9 reizes, 3 un 5 reizes lielāks nekā personām ar normālu nieru darbību un 12 reizes lielāks personām ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veica dialīzi pirms cefepīma-enmetazobaktāma ievadīšanas, nekā personām ar normālu nieru darbību.

Enmetazobaktāmam bez devas pielāgošanas AUC_{0inf} personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem ir attiecīgi aptuveni 1,8 reizes, 3 un 5 reizes lielāks nekā personām ar normālu nieru darbību un 11 reizes lielāks personām ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veica dialīzi pirms cefepīma-enmetazobaktāma ievadīšanas, nekā personām ar normālu nieru darbību.

Lai saglabātu līdzīgu sistēmisko iedarbību kā normālas nieru darbības gadījumā, ir nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vidējais eliminācijas pusperiods hemodialīzes brīvprātīgajiem ($n = 6$) pēc devas ievadīšanas bija 23,8 stundas un 16,5 stundas attiecīgi cefepīmam un enmetazobaktāmam. Hemodialīzes gadījumā deva jāievada uzreiz pēc dialīzes pabeigšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Hemodialīze palielināja sistēmisko klīrensu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, ja dialīzi veica pēc devas ievadīšanas (cefepīma un enmetazobaktāma klīrenss attiecīgi 2,1 l/h un 3,0 l/h), salīdzinot ar vērtībām, ja dialīzi veica pirms devas ievadīšanas (cefepīma un enmetazobaktāma klīrenss attiecīgi 0,7 l/h un 0,8 l/h).

Nepārtrauktas ambulatoras peritoneālas dialīzes gadījumā cefepīma eliminācijas pusperiods bija 19 stundas.

Palielināts nieru klīrenss

Simulācijas, izmantojot populācijas FK modeli, pierādīja, ka pacientiem ar supranormālu kreatinīna klīrensu (> 150 ml/min) sistēmiskā iedarbība ir par 28% samazināta nekā pacientiem ar normālu nieru

darbību (80-150 ml/min). Pamatojoties uz farmakokinētiskajiem/farmakodinamiskajiem apsvērumiem, šajā populācijā ir ieteicama infūzijas ilguma pagarināšana līdz 4 stundām, lai uzturētu atbilstošu sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ievadot vienreizēju 1 g devu, cefepīma kinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem neizmainījās.

Enmetazobaktāms tiek minimāli metabolizēts aknās, un izmainītas FK varbūtība aknu traucējumu gadījumā ir maza. Tādēļ deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Cefepīma-enmetazobaktāma farmakokinētika nav vērtēta pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Cefepīms

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu kancerogēno potenciālu, nav veikti.

Enmetazobaktāms

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Enmetazobaktāma kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Vispārēja toksicitāte

Pēc enmetazobaktāma viena paša ievadīšanas intravenozi vienu reizi dienā 28 dienas žurkām novēroja no devas atkarīgu atradi aknās – glikogēna uzkrāšanos aknu šūnās kopā ar aknu masas palielināšanos un suņiem novēroja no devas atkarīgu atsevišķu šūnu cistisku deģenerāciju/nekrozi, holesterīna un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Enmetazobaktāma ierosinātā ietekme uz aknām nemainījās un nepastiprinājās, ja to lietoja kopā ar cefepīmu. Pēc enmetazobaktāma un cefepīma intravenozas ievadīšanas vienu reizi dienā līdz 4 nedēļām (žurkām) un 13 nedēļām (suņiem), attiecīgas aknu nevēlamās blakusparādības (vismaz daļēji atgriezeniskas) novēroja, lietojot 250/500 mg/kg/dienā žurkām (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) un 200/400 mg/kg/dienā suņiem (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Šīs devas izraisīja iedarbības robežas palielināšanos 0,86 reizes žurkām un 2,8 reizes suņiem, salīdzinot ar maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Lietojot NOAEL (deva, kuru lietojot, nenovēro nevēlamās blakusparādības) 125/250 mg/kg/dienā žurkām un 50/100 mg/kg/dienā suņiem, maksimālās ieteicamās devas cilvēkam iedarbības robeža bija attiecīgi 0,57 reizes un 0,71 reizes lielāka.

Reproduktīvā toksicitāte

Enmetazobaktāma reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem gan žurkām, gan trušiem novēroja skeleta pārkaulošanās aizkavēšanos (galvaskausā). Trušiem novēroja pēcimplantācijas augļa zaudējuma palielināšanos, mazāku vidējo augļa masu un izmaiņas skeletā (krūšu kauls ar saaugušām falangām). Šo ietekmi novēroja kopā ar toksicitāti mātiņai un lietojot klīniski nozīmīgas devas. Tādējādi NOAEL žurkām ir 250 mg/kg/dienā un trušiem – 50 mg/kg/dienā, maksimālās ieteicamās devas cilvēkam iedarbības robeža ir attiecīgi 1,14 reizes un 1,10 reizes lielāka.

Peri- un postnatālā pētījumā ar žurkām F1 paaudzei novēroja mazāku mazuļu masu, nelielu attīstības aizkavēšanos pirms nošķiršanas no mātes un samazinātu motoro aktivitāti dažiem tēviņiem dzimumnobriešanas fāzē. Mazuļiem, kurus nonāvēja 4. dienā *post partum*, patoloģijas nenovēroja, izņemot pakājkāju bojājumus (ķepu rotāciju un/vai pietūkumu), ko novēroja F2 paaudzes 2 mazuļiem no dažādiem metieniem, lietojot 500 mg/kg/dienā. F1 paaudzes NOAEL bija 125 mg/kg/dienā, un mātītes toksicitātes un F2 attīstības NOAEL bija 250 mg/kg/dienā, maksimālās ieteicamās devas cilvēkam iedarbības robeža bija attiecīgi 0,68 reizes un 1,14 reizes lielāka.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-arginīns

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Pastāv fizikāli ķīmiska nesaderība ar šādiem antibiotiskajiem līdzekļiem: metronidazols, vankomicīns, gentamicīns, tobramicīna sulfāts un netilmicīna sulfāts. Ja nepieciešama vienlaicīga terapija, šie līdzekļi ir jāievada atsevišķi.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc sagatavošanas

Sagatavotais flakons nekavējoties jāatšķaida.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 6 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, kam seko 2 stundas 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas, ja vien atvēršanas/sagatavošanas/atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml flakons (1. klases caurspīdīgs stikls) ar aizbāzni (bromobutilgumijas) un noplēšamu pārklājumu.

Iepakojuma lielums 10 flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles ir paredzētas intravenozai infūzijai, un katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Infūziju šķīduma sagatavošanā ir jāizmanto aseptiskas metodes.

Devu sagatavošana

Cefepīms-enmetazobaktāms ir saderīgs ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, ar 5% glikozes šķīdumu injekcijām un ar glikozes šķīduma injekcijām un nātrija hlorīda šķīduma injekcijām kombināciju (satur 2,5% glikozes un 0,45% nātrija hlorīda).

EXBLIFEP ir pieejams sausa pulvera veidā vienas devas flakonā, kas ir jāgatavo un jāatšķaida pirms intravenozas infūzijas, kā norādīts tālāk.

Lai sagatavotu intravenozai infūzijai nepieciešamo devu, flakons jāgatavo, kā noteikts tālāk

3. tabulā:

1. Jāievelk 10 ml no 250 ml infūzijas maisa (ar saderīgu injekciju šķīdumu) un jāgatavo cefepīma-enmetazobaktāma flakons.
2. Uzmanīgi jāsamaisa, lai izšķīdinātu. Sagatavotajam cefepīma-enmetazobaktāma šķīdumam būs aptuveni 0,20 g/ml cefepīma koncentrācija un aptuveni 0,05 g/ml enmetazobaktāma koncentrācija. Galīgais tilpums ir aptuveni 10 ml.

UZMANĪBU! SAGATAVOTAIS ŠĶĪDUMS NAV PAREDZĒTS TIEŠAI INJEKCIJAI.

Sagatavotais šķīdums **nekavējoties** ir jāatšķaida 250 ml infūziju maisā (ar saderīgu injekciju šķīdumu) pirms intravenozas infūzijas. Lai atšķaidītu sagatavoto šķīdumu, jāievelk viss vai daļa no sagatavotā flakona satura un jāievada infūzijas maisā saskaņā ar norādījumiem tālāk **3. tabulā**.

3. Atšķaidītā šķīduma intravenozā infūzija ir jāpabeidz 8 stundu laikā, ja uzglabā ledusskapī (t.i., no 2°C līdz 8°C temperatūrā; kur tas atradies mazāk nekā 6 stundas, ļāva sasniegt istabas temperatūru un pēc tam ievadīja istabas temperatūrā 2 vai 4 stundu laikā).

3. tabula. Cefepīma un enmetazobaktāma devu sagatavošana

Cefepīma/enmetazobaktāma deva	Sagatavojamo flakonu skaits	No katra sagatavotā flakona atšķaidīšanai paņemamais tilpums	Infūzijas maisa galīgais tilpums
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Viss saturs (aptuveni 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (neizlietotā daļa jāiznīcina)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (neizlietotā daļa jāiznīcina)	242,5 ml

Flakons pirms lietošanas ir jāapskata. To drīkst lietot tikai tad, ja šķīdumā nav daļiņu. Jālieto tikai dzidrs šķīdums.

Tāpat kā citi cefalosporīni, cefepīma-enmetazobaktāma šķīdums var iekrāsoties no dzeltenas līdz dzintarkrāsai, atkarībā no uzglabāšanas apstākļiem. Taču tas negatīvi neietekmē zāļu iedarbību.

Sagatavotais šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9

D09 V504
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1794/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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,
Portugāle

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
cefepime/enmetazobactam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur cefepīma dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 2 g cefepīma, un 0,5 g enmetazobaktāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-arginīns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1794/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulveris koncentrātam
cefepime/enmetazobactam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur cefepīma dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 2 g cefepīma, un 0,5 g enmetazobaktāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-arginīns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris koncentrātam

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Advanz Pharma Limited
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1794/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *cefepime/enmetazobactam*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EXBLIFEP un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EXBLIFEP lietošanas
3. Kā lietot EXBLIFEP
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EXBLIFEP
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir EXBLIFEP un kādam nolūkam to lieto

EXBLIFEP ir antibiotisks līdzeklis. Tas satur divas aktīvās vielas:

- cefepīmu, kas pieder antibiotisko līdzekļu grupai, ko sauc par ceturtais paaudzes cefalosporīniem un kas var iznīcināt noteiktas baktērijas;
- enmetazobaktāmu, kas bloķē par bēta laktamāzēm sauktu enzīmu darbību. Šie enzīmi padara baktērijas nejutīgas pret cefepīmu, sašķeļot antibiotisko līdzekli pirms tas sāk darboties. Bloķējot bēta laktamāžu darbību, enmetazobaktāms padara cefepīmu daudz efektīvāku baktēriju iznīcināšanai.

EXBLIFEP lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- komplikētas (smagas) urīnceļu (urīnpūšļa un nieru) infekcijas;
- noteikta veida pneimonijas (plaušu infekcijas), kas rodas atrodoties slimnīcā.

Exblifep lieto arī, lai ārstētu jebkuras iepriekš uzskaitītas infekcijas izraisītu vai iespējami izraisītu bakterēmiju (baktēriju klātbūtne asinīs).

2. Kas Jums jāzina pirms EXBLIFEP lietošanas

Nelietojiet EXBLIFEP šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret cefepīmu, enmetazobaktāmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir alerģija pret cefalosporīniem, kas ir antibiotiski līdzekļi visdažādāko infekciju ārstēšanai;
- ja Jums ir smaga alerģiska reakcija (piemēram, smaga ādas lobīšanās, sejas, plaukstu, pēdu, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums; apgrūtināta rīšana vai elpošana) pret tā saucamajiem bēta laktāma antibiotiskajiem līdzekļiem (tādi antibiotiskie līdzekļi kā penicilīni, karbapenēmi vai monobaktāmi).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms EXBLIFEP lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir alerģija pret cefalosporīniem, penicilīniem vai citiem antibiotiskajiem līdzekļiem (skatīt “Nelietojiet Exblifep šādos gadījumos”);
- Jums ir vai ir bijusi astma vai Jums ir nosliece uz alerģiskām reakcijām. Pirmo reizi ievadot šīs zāles, ārsts parbaudīs, vai Jums nav jebkādu alerģijas pazīmju (skatīt 4. punktu);
- Jums ir nieru darbības traucējumi. Ārstam var būt nepieciešams mainīt šo zāļu devu;
- Jums ir ieplānotas jebkādas asins vai urīna analīzes. Šīs zāles var izmantīt dažu analīžu rezultātus (skatīt 4. punktu).

EXBLIFEP lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ārstēšanas laikā vai uzreiz pēc tās attīstās smaga un pastāvīga caureja. Tā var būt resno zarnu iekaisuma pazīme, un tai nepieciešama neatliekama medicīniska iejaukšanās;
- ir aizdomas, ka Jums ilgstošas EXBLIFEP lietošanas laikā ir attīstījusies jauna infekcija. To var izraisīt mikroorganismi, kas ir nejutīgi pret cefepīmu, un var būt nepieciešama Exblifep terapijas pārtraukšana.

Bērni un pasaudži

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo informācija par to lietošanu šajā vecuma grupā nav pietiekama.

Citas zāles un EXBLIFEP

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- citus antibiotiskos līdzekļus, īpaši aminoglikozīdus (piemēram, gentamicīnu) vai “ūdens tabletes” (diurētiskos līdzekļus, piemēram, furosemīdu). Ja Jūs lietojat šīs zāles, Jūsu nieru darbība ir jākontrolē;
- zāles, ko lieto, lai novērstu asins recekļus (kumarīna grupas antikoagulantus, piemēram, varfarīnu). Lietojot Exblifep, to iedarbība var būt stiprāka;
- noteikta veida antibiotiskie līdzekļi (bakteriostatiskie antibiotiskie līdzekļi). Tie var ietekmēt to, cik labi EXBLIFEP darbojas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ārsts ieteiks, vai grūtniecības laikā Jums ir jālieto EXBLIFEP.

Exblifep var izdalīties krūts pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ārsts ieteiks, vai Jums ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti vai jāatturas no EXBLIFEP terapijas, ņemot vērā ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un ieguvumu no terapijas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, kamēr jūtat reiboni.

3. Kā lietot EXBLIFEP

Ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists ievadīs Jums šīs zāles infūzijas (pilienu) veidā vēnā (tieši asinsritē). Atkarībā no Jums esošās infekcijas veida un Jūsu nieru darbības infūzija ilgs divas vai četras stundas.

Ieteicamā deva ir viens flakons (2 g cefepīma un 0,5 g enmetazobaktāma) ik pēc 8 stundām.

Ārstēšana parasti ilgst no 7 līdz 14 dienām, atkarībā no infekcijas smaguma un tās atrašanās vietas, kā arī no tā, kāda ir Jūsu organisma atbildes reakcija uz ārstēšanu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var samazināt devu vai manīt EXBLIFEP ievadīšanas biežumu (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja esat lietojis EXBLIFEP vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists, maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk daudz EXBLIFEP. Taču, ja Jums ir jebkādas bažas, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot EXBLIFEP

Ja Jūs domājat, ka neesat saņēmis EXBLIFEP devu, nekavējoties informējiet ārstu vai citu veselības aprūpes speciālistu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir tālāk minētās blakusparādības, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana.

Reti: var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- anafilaktiska (alerģiska) reakcija un angioedēma. Tā var būt dzīvībai bīstama. Pazīmes un simptomi var būt pēkšņš lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums, smagi izsitumi un rīšanas vai elpošanas traucējumi.

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas neklolīze. Ārkārtīgi intensīvas un nopietnas ādas reakcijas. Ādas nevēlamās reakcijas var izpausties kā izsitumi ar pūšļiem vai bez tiem. Var rasties ādas kairinājums, jēlumi vai pietūkums mutē, rīklē, ap acīm, degunu un ap dzimumorgāniem, kā arī drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Izsitumi uz ādas vai progresēt līdz nopietnam, visaptverošam ādas bojājumam (epidermas un virspusējā gļotādas slāņa lobīšanās) ar dzīvībai bīstamām sekām.

Citas blakusparādības

Citas blakusparādības, kas var rasties pēc ārstēšanas ar Exblifeb, ir uzskaitītas tālāk.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Asins analīzēs novērotā blakusparādība:

- pozitīvs Kumbsa tests (asins analīze, kurā pārbauda antivielas, kas uzbrūk Jūsu organisma sarkanajām asinīm šūnām).

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- flebīts infūzijas vietā (iekaisums infūzijas vietā, kas izraisa sāpes, pietūkumu un apsārtumu gar vēnas gaitu);
- reakcija, sāpes un iekaisums infūzijas vietā;
- caureja;
- izsitumi uz ādas;
- galvassāpes.

Asins analīzēs novērotās blakusparādības:

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- bilirubīna (viela, ko ražo aknas) līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- amilāzes (enzīms, kas palīdz organismam sagremot ogļhidrātus) līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- lipāzes (enzīms, kas palīdz organismam sagremot taukus) līmeņa paaugstināšanās asinīs;

- laktātdehidrogenāzes (marķieris, kas norāda uz organisma šūnu un audu bojājumu) līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- balto asins šūnu skaita izmaiņas (*eozinofīlija*);
- sarkano asins šūnu zems līmenis (*anēmija*);
- aizkavēta asins recēšana (asins recēšanas laika pagarināšanās).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- ar *clostridioides difficile* saistīta caureja (CDSC) – baktērijas, ko sauc par *clostridioides difficile*, izraisīta sāpīga, smaga caureja;
- sēnīšu infekcija mutē, dobumā;
- maksts infekcija;
- resno zarnu iekaisums, kas izraisa caureju, parasti ar asinīm un gļotām;
- reibonis, slikta dūša, vemšana;
- ādas apasārtums, nātrene, nieze;
- drudzis;
- iekaisums infūzijas vietā.

Asins analīzēs novērotās blakusparādības:

- noteiktu asins šūnu zems līmenis (*leikopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija*);
- urīnvielas un kreatinīna (rādītāji, kas liecina par pavājinātu nieru darbību) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Reti: var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- elpas trūkums;
- sāpes vēderā, aizcietējums;
- sēnīšu infekcija;
- krampji (krampju lēkmes);
- garšas sajūtas izmaiņas;
- durstīšanas vai nejutīguma sajūta ādā, notirpums;
- nieze makstī un apvidū ap to;
- alerģisks dermatīts;
- drebuļi;
- asinsvadu paplašināšanās organismā.

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- koma;
- pazemināta apziņa;
- encefalopātija (bīstamu vielu vai infekcijas izraisīts smadzeņu bojājums);
- izmainīts apziņas stāvoklis;
- muskuļu raustīšanās;
- apjukums, halucinācijas;
- viltus pozitīvas urīna glikozes analīzes;
- nieru darbības traucējumi (mazspēja vai jebkādas citas strukturālas izmaiņas, vai disfunkcija);
- asiņošana;
- daudzformu eritēma (izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatās kā mazi mērķi (tumšo punktu centrā ieskauj blāvāka zona ar tumšu riņķi gar malu).

Asins analīzēs novērotās blakusparādības:

- ļoti zems granulocītu, balto asins šūnu veida, līmenis (*agranulocitoze*);
- sarkanās asins šūnas noārdās pārāk ātri (*hemolītiskā anēmija*);
- sarkano asins šūnu zems līmenis, ko izraisa kaulu smadzeņu nespēja saražot pietiekami daudz jaunu šūnu (*aplastiskā anēmija*).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EXBLIFEP

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts kastītes pēc “Derīgs līdz” un uz flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērts flakons: uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas: uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C) ne ilgāk par 6 stundām pirms lietošanas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EXBLIFEP satur

- Aktīvās vielas ir cefepīms un enmetazobaktāms.
- Katrs flakons satur cefepīma dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 2 g cefepīma, un 0,5 g enmetazobaktāma.
- Cita sastāvdaļa ir L-arginīns.

EXBLIFEP ārējais izskats un iepakojums

EXBLIFEP ir balts līdz dzeltenīgs pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam), kas pieejams 20 ml stikla flakonā ar bromobutilgumijas aizbāzni un noplēšamu pārklājumu.

Iepakojuma lielums 10 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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,
Portugāle

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Šķīduma sagatavošana

Šīs zāles ir paredzētas intravenozai infūzijai, un katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Infūziju šķīduma sagatavošanā ir jāizmanto aseptiskas metodes.

Devu sagatavošana

Cefepīms-enmetazobaktāms ir saderīgs ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, ar 5% glikozes šķīdumu injekcijām un ar glikozes šķīduma injekcijām un nātrija hlorīda šķīduma injekcijām kombināciju (satur 2,5% glikozes un 0,45% nātrija hlorīda).

EXBLIFEP ir pieejams sausa pulvera veidā vienas devas flakonā, kas ir jāgatavo un jāatšķaida pirms intravenozas infūzijas, kā norādīts tālāk.

Lai sagatavotu intravenozai infūzijai nepieciešamo devu, flakons jāgatavo, kā noteikts tālāk

1. tabulā:

1. Jāievelk 10 ml no 250 ml infūzijas maisa (ar saderīgu injekciju šķīdumu) un jāgatavo cefepīma-enmetazobaktāma flakons.
2. Uzmanīgi jāsamaisa, lai izšķīdinātu. Sagatavotajam cefepīma-enmetazobaktāma šķīdumam būs aptuveni 0,20 g/ml cefepīma koncentrācija un aptuveni 0,05 g/ml enmetazobaktāma koncentrācija. Galīgais tilpums ir aptuveni 10 ml.
UZMANĪBU! SAGATAVOTAIS ŠĶĪDUMS NAV PAREDZĒTS TIEŠAI INJEKCIJAI.

Sagatavotais šķīdums **nekavējoties** ir jāatšķaida 250 ml infūziju maisā (ar saderīgu injekciju šķīdumu) pirms intravenozas infūzijas. Lai atšķaidītu sagatavoto šķīdumu, jāievelk viss vai daļa no sagatavotā flakona satura un jāievada infūzijas maisā saskaņā ar norādījumiem tālāk **1. tabulā**.

3. Atšķaidītā šķīduma intravenozā infūzija ir jāpabeidz 8 stundu laikā, ja uzglabā ledusskapī (t.i., no 2°C līdz 8°C temperatūrā; kur tas atradies mazāk nekā 6 stundas, ļāva sasniegt istabas temperatūru un pēc tam ievadīja istabas temperatūrā 2 vai 4 stundu laikā).

1. tabula. Cefepīma-enmetazobaktāma devu sagatavošana

Cefepīma/enmetazobaktāma deva	Sagatavojamo flakonu skaits	No katra sagatavotā flakona atšķaidīšanai paņemamais tilpums	Infūzijas maisa galīgais tilpums
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Viss saturs (aptuveni 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (neizlietotā daļa jāiznīcina)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (neizlietotā daļa jāiznīcina)	242,5 ml

Flakons pirms lietošanas ir jāapskata. To drīkst lietot tikai tad, ja šķīdumā nav daļiņu. Jālieto tikai dzidrs šķīdums.

Tāpat kā citi cefalosporīni, cefepīma-enmetazobaktāma šķīdums var iekrāsoties no dzeltenas līdz dzintarkrāsai, atkarībā no uzglabāšanas apstākļiem. Taču tas negatīvi neietekmē zāļu iedarbību.

Sagatavotais šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.