

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder cefepimdihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til gulaktig pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

EXBLIFEP er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Kompliserte urinveisinfeksjoner (cUTI), inkludert pyelonefritt
- Sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP)

Behandling av pasienter med bakteriemi som oppstår i forbindelse med, eller mistenkes å være assosiert med, noen av infeksjonene nevnt ovenfor.

Offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler skal tas i betraktning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Til kompliserte urinveisinfeksjoner (cUTI), inkludert pyelonefritt, er anbefalt dose for pasienter med normal nyrefunksjon 2 g/0,5 g cefepim/enmetazobactam hver 8. time gitt som en intravenøs infusjon over 2 timer.

Til pasienter med økt renal clearance (eGFR > 150 ml/min) anbefales forlengelse av infusjonen til 4 timer (se pkt. 5.2).

Ved sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP), er anbefalt dose for pasienter med normal nyrefunksjon 2 g/0,5 g cefepim/enmetazobactam hver 8. time gitt som en intravenøs infusjon over 4 timer.

Vanlig behandlingsvarighet er 7 til 10 dager. Generelt skal administrasjonen ikke være kortere enn 7 dager og ikke lenger enn 14 dager. Til pasienter med bakteriemi kan det være nødvendig med behandling i opptil 14 dager.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre basert på alder alene (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering anbefales til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som har en absolutt estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) lavere enn 60 ml/min (se pkt. 5.2). Anbefalt dose til pasienter med varierende grad av nyrefunksjon presenteres i tabell 1.

Pasienter som får kontinuerlig nyreerstatningsterapi (CRRT) trenger høyere dose enn pasienter i hemodialyse. For pasienter som får kontinuerlig nyreerstatningsterapi, skal dosen justeres veiledet av CRRT-clearance (CL_{CRRT} i ml/min)."

Til pasienter med variabel nyrefunksjon skal serumkreatininkonsentrasjoner og eGFR overvåkes minst daglig og dosen med EXBLIFEP skal justeres deretter.

Til pasienter med sykehuservertet pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP), skal infusjonstiden være 4 timer uavhengig av status for nedsatt nyrefunksjon.

Tabell 1: Anbefalt dose med EXBLIFEP til pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Absolutt eGFR (ml/min)	Anbefalt doseregime for EXBLIFEP (cefepim og enmetazobactam)	Doseringsintervall
Lett (60 - < 90)	cefepim 2 g og enmetazobactam 0,5 g	Hver 8. time
Moderat (30 - < 60)	cefepim 1 g og enmetazobactam 0,25 g	Hver 8. time
Alvorlig (15 - < 30)	cefepim 1 g og enmetazobactam 0,25 g	Hver 12. time
Terminal nyresvikt (< 15)	cefepim 1 g og enmetazobactam 0,25 g	Hver 24. time
Pasienter med behov for hemodialyse	cefepim 1 g og enmetazobactam 0,25 g metningsdose på første behandlingsdag og cefepim 0,5 g og enmetazobactam 0,125 g deretter (hver 24. time, men etter hemodialyseøkten på hemodialysedager).	Hver 24. time
Pasienter som gjennomgår kontinuerlig ambulatorisk peritoneal dialyse (CAPD)	cefepim 2 g og enmetazobactam 0,5 g	Hver 48. time

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

EXBLIFEP administreres via intravenøs infusjon.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor ethvert cefalosporin antibakterielt middel.
- Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor andre typer betalaktam antibakterielle midler (f.eks. penicilliner, karbapenemer eller monobaktamer).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og til tider fatale overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med cefepim og cefepim-enmetazobactam (se pkt. 4.3 og 4.8).

Pasienter som har en historikk med overfølsomhet overfor andre betalaktam-antibiotika kan også være overfølsomme overfor cefepim-enmetazobactam. Før behandlingsstart skal det gjøres nøye undersøkelser for å fastslå om pasienten tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor betalaktam-antibiotika (se pkt. 4.3).

Cefepim-enmetazobactam bør administreres med forsiktighet til pasienter med tidligere astma eller allergisk diatese.

Pasienten skal overvåkes nøye under første administrasjon. Dersom det oppstår en allergisk reaksjon, må behandlingen avbrytes umiddelbart og hensiktsmessige nødtiltak igangsettes.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejusteringer skal gjøres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som har en absolutt eGFR lavere enn 60 ml/min (se pkt. 4.2).

Reversibel encefalopati (bevissthetsforstyrrelse inkludert forvirring, hallusinasjoner, stupor og koma), myoklonus, anfall (inkludert ikke-convulsiv status epilepticus) og/eller nyresvikt er rapportert med cefepim/enmetazobactam når dosen ikke er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I noen tilfeller ble det rapportert nevrotoksisitet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon til tross for dosejusteringer.

Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye dersom legemidler med nefrotoksisk potensial, som aminoglykosider og potente diuretika, administreres samtidig med cefepim-enmetazobactam.

Clostridioides difficile-assosiert diaré (CDAD)

CDAD er rapportert med cefepim-enmetazobactam, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt. CDAD må vurderes hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av cefepim-enmetazobactam. Seponering av behandling med cefepim-enmetazobactam og bruk av støttende tiltak sammen med administrering av spesifikk behandling for *C. difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikk, bør ikke gis.

Ikke-følsomme organismer

Bruk av cefepim-enmetazobactam kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer, noe som kan kreve avbrudd i behandlingen eller andre hensiktsmessige tiltak.

Eldre

Ingen dosejustering basert på alder er nødvendig. Fordi det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, bør det utvises forsiktighet ved doseringsvalg, og nyrefunksjonen bør overvåkes.

Begrensninger ved kliniske data

Sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni

Bruk av cefepim-enmetazobactam for å behandle pasienter med sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni, er basert på erfaring med cefepim alene og farmakokinetisk-farmakodynamiske analyser for cefepim-enmetazobactam.

Begrensninger ved spekteret av antibakteriell aktivitet

Cefepim har liten eller ingen aktivitet mot de fleste grampositive organismer og anaerober (se pkt. 4.2 og 5.1). Ytterligere antibakterielle midler bør benyttes når disse patogenene er kjent eller mistenkt for å bidra til den smittsomme prosessen.

Enmetazobactams behandlingsspektrum omfatter klasse A β -laktamaser med utvidet spektrum (ESBL). Enmetazobactam hemmer ikke på reliabelt vis klasse A karbapenemase *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemase (KPC), og hemmer ikke beta-laktamaser i klasse B, klasse C eller klasse D. Cefepim er generelt stabil overfor hydrolyse av klasse C AmpC- og klasse D OXA-48-enzymmer (se pkt. 5.1).

Interferens med serologisk testing

Som observert med cefepim, kan det utvikle seg en positiv direkte eller indirekte Coombs-test uten tegn på hemolyse under behandling med cefepim-enmetazobactam.

Cefalosporin-antibiotika kan gi en falsk positiv reaksjon for glukose i urinen med kobberreduksjonstester (Benedicts eller Fehlings løsning eller med Clinitest-tabletter), men ikke med enzybaserte tester (glukoseoksidase) for glykosuri. Derfor anbefales det at det benyttes glukosetester basert på enzymatiske glukoseoksidase-reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med enmetazobactam.

Basert på *in vitro*-studier og med tanke på eliminasjonsveiene er potensialet for farmakokinetiske interaksjoner for enmetazobactam lavt.

Samtidig behandling med bakteriostatisk antibiotika kan forstyrre virkningen av betalaktam-antibiotika. Cefalosporin-antibiotika kan potensere virkningen av kumarinantikoagulanter som sett med cefepim.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data fra bruk av cefepim-enmetazobactam hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer reproduksjonstoksisitet ved relevant klinisk eksponering for enmetazobactam, men ingen tegn på teratogenitet (se pkt. 5.3). Enmetazobactam skal kun brukes under graviditet når det er klart indisert og kun dersom fordelene for moren oppveier risikoen for barnet.

Amming

Fysiokjemiske data tyder på utskillelse av cefepim-enmetazobactam i morsmelk, og cefepim-enmetazobactam har vist seg å bli utskilt i melk fra rotte. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med cefepim-enmetazobactam skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effekten av cefepim og enmetazobactam på fertilitet hos mennesker er ikke studert. Ingen svekkelse i fertilitet er sett hos hann- og hunnrotter behandlet med cefepim eller enmetazobactam (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EXBLIFEP har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Mulige bivirkninger som endret bevissthetstilstand, svimmelhet, forvirring eller hallusinasjoner kan endre evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene som oppsto i fase 3-studien var økt alaninaminotransferase (ALAT) (4,8 %), økt aspartataminotransferase (ASAT) (3,5 %), diaré (2,9 %) og flebitt på infusjonsstedet (1,9 %). En alvorlig bivirkning med *Clostridioides difficile*-kolitt forekom hos 0,2 % (1/516).

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er rapportert med cefepim alene under kliniske studier eller etter markedsføring og/eller identifisert under fase 2- eller/og fase 3-studier med cefepim-enmetazobactam.

Bivirkninger er klassifisert i henhold til systemorganklasse, frekvens, foretrukket begrep ved bruk av MedDRA-terminologi. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $\leq 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $\leq 1/1\,000$) og svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2. Bivirkningsfrekvens etter systemorganklasse

Organklassesystem	Frekvens	Foretrukket MedDRA-term (PT)
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Mindre vanlige	<i>Clostridioides difficile</i> -assosiert diaré (CDAD), oral candidiasis ^a , vaginal infeksjon
	Sjeldne	Candida-infeksjon ^a
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Svært vanlige	Positiv Coombs-test ^a
	Vanlige	Forlenget protrombintid ^a , forlenget partiell tromboplastintid ^a , anemi ^a , eosinofili ^a
	Mindre vanlige	Trombocytopeni, leukopeni ^a , neutropeni ^a

Organklassesytem	Frekvens	Foretrukket MedDRA-term (PT)
	Ikke kjent	Aplastisk anemi ^b , hemolytisk anemi ^b , agranulocytose ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon ^a , angioødem ^a , allergisk dermatitt
	Ikke kjent	Anafylaktisk sjokk ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Falsk positiv uringlukose ^a
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent	Forvirret tilstand ^a , hallusinasjon ^a
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
	Sjeldne	Kramper ^a , parestesi ^a , dysgeusi
	Ikke kjent	Koma ^a , stupor ^a , encefalopati ^a , endret bevissthetstilstand ^a , myoklonus ^a
Karsykdommer	Vanlige	Flebitt på infusjonsstedet
	Sjeldne	Vasodilatasjon ^a
	Ikke kjent	Blødning ^b ,
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Dyspne ^a
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
	Mindre vanlige	Pseudomembranøs kolitt, kolitt, oppkast, kvalme
	Sjeldne	Magesmerter, forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet alaninaminotransferase, forhøyet aspartataminotransferase, forhøyet bilirubin i blodet, Forhøyet alkalisk fosfatase
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Erytem, urticaria, pruritt
	Ikke kjent	Toksisk epidermal nekrolyse ^b , Stevens-Johnson syndrom ^b , erythema multiforme ^b
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Forhøyet blodurea, forhøyet blodkreatinin
	Ikke kjent	Nyresvikt ^a , toksisk nefropati ^b
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Vulvovaginal pruritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjon på infusjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Pyreksi ^a , inflammasjon på injeksjonsstedet
	Sjeldne	Frysninger ^a

Organklassesytem	Frekvens	Foretrukket MedDRA-term (PT)
<i>Undersøkelser</i>	Vanlige	Forhøyet amylase, forhøyet lipase, forhøyet laktatdehydrogenase

^a: Bivirkninger rapportert kun med cefepim alene.

^b: Bivirkninger som generelt er akseptert som å kunne tilskrives andre forbindelser i klassen (klasseeffekter).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer på overdosering inkluderer encefalopati (bevissthetsforstyrrelse inkludert forvirring, hallusinasjoner, stupor og koma), myoklonus og anfall (se pkt. 4.8).

Håndtering

Utsiktet overdosering har forekommet når store doser ble gitt til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

I tilfeller av alvorlig overdose, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, vil hemodialyse bidra til med å fjerne cefepim og enmetazobactam fra kroppen. Peritonealdialyse er ikke av verdi (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre beta-laktam antibakterielle midler, fjerde generasjon cefalosporiner, ATC-kode: J01D E51

Virkningsmekanisme

Cefepim utøver bakteriedrepende aktivitet ved å hemme peptidoglykan-celleveggssyntese som et resultat av binding til og hemming av penicillinbindende proteiner (PBP). Cefepim er generelt stabilt overfor hydrolyse av klasse C AmpC- og klasse D OXA-48-enzymmer.

Enmetazobactam er en penicillansyresulfon beta-laktamasehemmer som er strukturelt relatert til penicillin. Enmetazobactam binder seg til β -laktamaser og forhindrer hydrolyse av cefepim. Den er aktiv mot ESBL klasse A. Enmetazobactam hemmer ikke på reliabelt vis klasse A karbapenemase KPC og hemmer ikke beta-laktamaser i klasse B, klasse C eller klasse D.

Resistens

Bakterielle resistensmekanismer som potensielt kan påvirke cefepim-enmetazobactam inkluderer mutante eller ervervede PBP-er, redusert ytre membranpermeabilitet for begge forbindelser, aktiv effluks av begge forbindelser og β -laktamase-enzymmer som er refraktære mot hemming av enmetazobactam og i stand til å hydrolysere cefepim.

Antibakteriell aktivitet i kombinasjon med andre midler

Ingen antagonisme ble påvist i *in vitro* legemiddelkombinasjonsstudier med cefepim-enmetazobactam og azitromycin, aztreonam, klindamycin, daptomycin, doksycyklin, gentamicin levofloxacin, linezolid, metronidazol, trimetoprim-sulfametoksazol eller vankomycin.

Følsomhetstesting av brytningspunkter

MIC (minimum hemmende konsentrasjon) fortolkningskriterier for følsomhetstesting er fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) for cefepim-enmetazobactam og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den antimikrobielle aktiviteten til cefepim har vist seg å korrelere best med prosentandelen av tiden av doseringsintervallet der konsentrasjonen av fri aktiv substans var over cefepim-enmetazobactam MIC (% fT > MIC). For enmetazobactam er den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK-PD)-indeksen prosentandelen av tiden av doseringsintervallet der konsentrasjonen av fritt virkestoff var over en terskelkonsentrasjon (% fT > C_T).

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt er vist i kliniske studier mot patogenene oppført under hver indikasjon som var følsomme for cefepim-enmetazobactam *in vitro*.

Kompliserte urinveisinfeksjoner inkludert pyelonefritt

Gram-negative mikroorganismer:

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

Klinisk effekt er ikke fastslått mot følgende patogener som er relevante for de godkjente indikasjonene, selv om *in vitro*-studier tyder på at de vil være følsomme for cefepim og cefepim-enmetazobactam i fravær av ervervede resistensmekanismer:

Gram-negative mikroorganismer:

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

Gram-positive mikroorganismer:

- *Staphylococcus aureus* (kun meticillin-følsom)

In vitro-data indikerer at følgende arter ikke er følsomme for cefepim-enmetazobactam:

- *Enterococcus* spp.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med EXBLIFEP i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative organismer (for målindikasjonene «Behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner (cUTI) », inkludert akutt pyelonefritt», «Behandling av sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP)» og «Behandling av pasienter med bakteriemi som oppstår i forbindelse med eller mistenkes å være assosiert med noen av de ovennevnte infeksjoner») (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs (i.v.) administrering av 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam over 2 timer hver 8. time til pasienter med cUTI, var maksimale plasmakonsentrasjoner ($C_{\max}$) vurdert på dag 1 og dag 7 87 – 100 mikrog/ml og 17 – 20 mikrog/ml for henholdsvis cefepim og enmetazobactam. Det var ingen signifikant forskjell i $C_{\max}$ og AUC mellom friske frivillige og cUTI-pasienter i populasjons-PK-analysen.

Distribusjon

Cefepim og enmetazobactam er godt distribuert i kroppsvæsker og vev inkludert bronkiale slimhinner. Basert på populasjons-PK-analysen var det totale distribusjonsvolumet 16,9 l for cefepim og 20,6 l for enmetazobactam.

Serumproteinbindingen til cefepim er omtrent 20 % og er uavhengig av konsentrasjonen i serum. For enmetazobactam er serumproteinbindingen ubetydelig.

En studie av epitelbeleggvæske (ELF) hos friske frivillige viste at cefepim og enmetazobactam har lignende lungepenetrasjon henholdsvis opptil 73 % og 62 % ved 8 timer etter infusjonsstart, med en biodistribusjonskoeffisient fAUC (ELF/plasma) over hele 8 timers doseringsintervallet på 47 % for cefepim og 46 % for enmetazobactam.

Biotransformasjon

Cefepim metaboliseres i liten grad. Den primære metabolitten er N-metylpyrrolidin (NMP) som utgjør ca. 7 % av den administrerte dosen.

Enmetazobactam gjennomgår minimal metabolisme i leveren.

Eliminasjon

Både cefepim og enmetazobactam skilles primært ut via nyrene som uendret substans.

Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for cefepim 2 g og enmetazobactam 500 mg administrert i kombinasjon hos cUTI-pasienter var henholdsvis 2,7 timer og 2,6 timer.

Forekomst av uendret cefepim i urinen utgjør omtrent 85 % av administrert dose. For enmetazobactam ble omtrent 90 % av dosen skilt ut uendret i urinen i løpet av en 24-timers periode. Gjennomsnittlig renal clearance for enmetazobactam var 5,4 l/time og gjennomsnittlig total clearance var 8,1 l/time.

Det forekommer ingen akkumulering av cefepim eller enmetazobactam etter flere intravenøse infusjoner administrert hver 8. time i 7 dager hos personer med normal nyrefunksjon.

Linearitet/ikke-linearitet

Den maksimale plasmakonsentrasjonen ($C_{\max}$) og arealet under konsentrasjon-tids-kurven virkestoff i plasma (AUC) for cefepim og enmetazobactam økte proporsjonalt med dosen over det undersøkte doseområdet (1 gram til 2 gram for cefepim og 0,6 gram til 4 gram for enmetazobactam) når det administreres som en enkelt intravenøs infusjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetikk for cefepim har blitt undersøkt hos eldre (65 år og eldre) menn og kvinner. Sikkerhet og effekt hos eldre pasienter var sammenlignbar med den hos voksne, mens eliminasjonshalveringstiden var litt lengre og renal clearance lavere hos eldre pasienter. Dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Populasjons-PK-analyse for enmetazobactam viste ingen klinisk relevant endring i PK-parametre hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

For cefepim, er $AUC_{0\text{inf}}$ uten dosejustering omtrent 1,9 ganger, 3 ganger og 5 ganger høyere for personer med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon og 12 ganger høyere for personer med ESRD som gjennomgikk dialyse før administrering av cefepim-enmetazobactam sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

For enmetazobactam, er $AUC_{0\text{inf}}$ uten dosejustering omtrent 1,8 ganger, 3 ganger, 5 ganger høyere for personer med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon og 11 ganger høyere for personer med ESRD som gjennomgikk dialyse før administrering av cefepim-enmetazobactam sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

For å opprettholde tilsvarende systemisk eksponering som hos personer med normal nyrefunksjon, er dosejustering nødvendig (se pkt. 4.2).

Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid hos hemodialysefrivillige ($n=6$) etter dosering var 23,8 timer og 16,5 timer for henholdsvis cefepim og enmetazobactam. Ved hemodialyse skal dosen administreres umiddelbart etter fullført dialyse (se pkt. 4.2). Hemodialyse økte systemisk clearance hos personer med ESRD når dialyse ble utført etter dosering (clearance 2,1 l/t og 3,0 l/t for henholdsvis cefepim og enmetazobactam) sammenlignet med verdier når dialyse ble utført før dosering (clearance for cefepim og enmetazobactam henholdsvis 0,7 l/t og 0,8 l/t).

For cefepim var halveringstiden 19 timer for kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse.

"Augmented renal clearance (ARC)"

Simuleringer ved bruk av populasjons-PK-modellen viste at pasienter med supranormal kreatininclearance (> 150 ml/min) hadde en 28 % reduksjon i systemisk eksponering sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (80-150 ml/min). I denne populasjonen anbefales det, basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske hensyn, forlengelse av infusjonsvarigheten til 4 timer for å opprettholde hensiktsmessig systemisk eksponering (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ved enkeltdoseadministrasjon på 1 g var kinetikken til cefepim uendret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Enmetazobactam gjennomgår minimal levermetabolisme og har lavt potensiale for endret farmakokinetikk (PK) ved nedsatt leverfunksjon. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til cefepim-enmetazobactam er ennå ikke evaluert hos pasienter fra fødsel til 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Cefepim

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet. Det er ikke utført langtidsstudier på dyr for vurdering av det karsinogene potensialet.

Enmetazobactam

Non-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller reproduksjonstoksisitet. Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med enmetazobactam.

Generell toksisitet

Doseavhengige funn i leveren i form av hepatocellulær akkumulering av glykogen ledsaget av økninger i levervekt hos rotte og enkeltcelle-cystedegenerasjon/nekrose og økte kolesterol- og leverenzymverdier hos hund ble observert etter 28 dager med i.v.-administrering én gang daglig av enmetazobactam alene.

Effekt på lever induisert av enmetazobactam endret eller forverret seg ikke når det ble gitt sammen med cefepim. Etter opptil 4 uker (hos rotte) og 13 uker (hos hund) med i.v.-administrering av enmetazobactam og cefepim én gang per dag, ble tilsvarende bivirkninger i leveren (i det minste delvis reversible) observert ved 250/500 mg/kg/dag hos rotter (AUC_{0-24} 195 mikrog*time/ml) og ved 200/400 mg/kg/dag hos hunder (AUC_{0-24} 639 mikrog*time/ml). Disse dosene resulterer i en eksponeringsmargin på 0,86 ganger hos rotte og 2,8 ganger hos hund sammenlignet med eksponering ved maksimal anbefalt human dose (AUC_{0-24} 226 mikrog*time/ml). Ved NOEL-verdier på 125/250 mg/kg/dag hos rotte og 50/100 mg/kg/dag hos hund var marginen for eksponering ved maksimal anbefalt human dose henholdsvis 0,57 ganger og 0,71 ganger.

Reproduksjonstoksisitet

Ved reproduksjonstoksisitet av enmetazobactam hos rotte og kanin ble det registrert forsinket skjelettossifisering (lokalisert til hodeskallen) hos både rotte og kanin. Økt post-implantasjonstap, lavere gjennomsnittlig fostervekt og skjelettforandringer (sternum med sammenvokste brystben) ble registrert hos kanin. Disse effektene ble observert sammen med maternell toksisitet og ved klinisk relevante doser. NOEL for rotte er således 250 mg/kg/dag og for kanin 50 mg/kg/dag med en margin til eksponeringen ved maksimal anbefalt human dose på henholdsvis 1,14 ganger og 1,10 ganger.

I en peri-postnatal studie på rotte ble det observert lavere vekt hos ungene, en liten forsinkelse i utviklingen før avvenning og redusert motorisk aktivitet for noen få hanndyr i modningsfasen i F1-generasjonen. Det ble ikke sett noen abnormiteter hos unger som ble tatt ut på dag 4 *post partum*, med unntak av lesjoner på bakben (rotasjon av pote og/eller hoven pote), som ble registrert hos 2 unger fra forskjellige kull i F2-generasjonen ved 500 mg/kg/dag. NOEL for F1-generasjonen var 125 mg/kg/dag og for maternell toksisitet og F2-utvikling 250 mg/kg/dag, med en eksponeringsmargin ved maksimal anbefalt human dose på henholdsvis 0,68 ganger og 1,14 ganger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-arginin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller oppløsninger enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Det er en fysisk-kjemisk inkompatibilitet med følgende antibiotika: metronidazol, vankomycin, gentamicin, tobramycinsulfat og netilmicinsulfat. Dersom samtidig behandling er indisert, skal slike legemidler administreres separat.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstitusjon

Det rekonstituerte hetteglasset skal umiddelbart fortynnes ytterligere.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 6 timer ved 2 °C til 8 °C etterfulgt av 2 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/rekonstitusjon/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider- og forhold før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstitusjon og fortynning av dette legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass (glass av type I glass uten farge) med propp (brombutylgummi) og vippelekk.

Pakningsstørrelser med 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er til intravenøs infusjon og hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Aseptisk teknikk må følges ved klargjøring av infusjonsoppløsningen.

Klargjøring av doser

Cefepim-enmetazobactam er kompatibel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning og en kombinasjon av glukose injeksjonsvæske, oppløsning og natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (inneholder 2,5 % glukose og 0,45 % natriumklorid).

EXBLIFEP leveres som et tørt pulver i et enkeltdose hetteglass som må rekonstitueres og fortynnes ytterligere før intravenøs infusjon som skissert nedenfor.

For å klargjøre den nødvendige dosen for intravenøs infusjon, rekonstituer hetteglasset som bestemt fra **tabell 3** nedenfor:

1. Trekk ut 10 ml fra en infusjonspose med 250 ml (kompatibel injeksjonsløsning) og rekonstituer hetteglasset med cefepim-enmetazobactam.
2. Bland forsiktig for å løse opp. Den rekonstituerte cefepim-enmetazobactam-løsningen vil ha en omtrentlig cefepim-konsentrasjon på 0,20 g/ml og en omtrentlig enmetazobactam-konsentrasjon på 0,05 g/ml. Det endelige volumet er omtrent 10 ml.

FORSIKTIG: DEN REKONSTITUERTE OPPLØSNINGEN ER IKKE TIL DIREKTE INJEKSJON.

Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere, **umiddelbart**, i en infusjonspose med 250 ml (kompatibel injeksjonsløsning) før intravenøs infusjon. For å fortynne den rekonstituerte oppløsningen, trekk ut hele eller deler av det rekonstituerte hetteglassinnholdet og tilsett det tilbake i infusjonsposen i henhold til **tabell 3** nedenfor.

3. Den intravenøse infusjonen av den fortynnede oppløsningen må fullføres innen 8 timer, hvis den oppbevares i kjøleskap (dvs. ved 2 °C til 8 °C; der den har vært nedkjølt i mindre enn 6 timer, før den får oppnå romtemperatur og deretter administreres ved romtemperatur over en periode på 2 eller 4 timer).

Tabell 3: Klargjøring av doser av cefepim-enmetazobactam

Cefepim/enmetazobactam-dose	Antall hetteglass som skal rekonstitueres	Volum som skal trekkes opp fra hvert rekonstituerte hetteglass for videre fortynning	Endelig volum i infusjonspose
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Totalt innhold (omtrent 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (kasser ubrukt oppløsning)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (kasser ubrukt oppløsning)	242,5 ml

Inspiser hetteglasset før bruk. Det må kun brukes hvis oppløsningen er fri for partikler. Bruk kun klare oppløsninger.

Som andre cefalosporiner kan cefepim-enmetazobactam-oppløsninger utvikle en gul til oransje farge, avhengig av oppbevaringsforholdene. Dette har imidlertid ingen negativ innvirkning på effekten til legemidlet.

Den klargjorte oppløsningen skal administreres via intravenøs infusjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9

D09 V504
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1794/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
cefepim/enmetazobactam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder cefepimdihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-arginin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1794/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver til konsentrat
cefepim/enmetazobactam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder cefepimdihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-arginin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver til konsentrat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter rekonstituerings og fortynning.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Advanz Pharma Limited
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1794/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning cefepim/enmetazobactam

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EXBLIFEP er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker EXBLIFEP
3. Hvordan du bruker EXBLIFEP
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer EXBLIFEP
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EXBLIFEP er og hva det brukes mot

EXBLIFEP er et antibiotikum. Det inneholder to virkestoffer:

- cefepim, som tilhører en gruppe antibiotika kalt fjerde generasjons cefalosporiner og som kan drepe visse bakterier;
- enmetazobactam, som blokkerer virkningen av enzymer kalt beta-laktamaser. Disse enzymene gjør bakterier resistente mot cefepim ved å bryte ned antibiotikumet før det kan virke. Ved å blokkere virkningen av beta-laktamaser, gjør enmetazobactam cefepim mer effektivt til å drepe bakterier.

EXBLIFEP brukes til voksne for å behandle:

- kompliserte (alvorlige) infeksjoner i urinveiene (blære og nyrer)
- visse typer lungebetennelse (infeksjon i lungene) som oppstår under sykehusopphold

Exblifep brukes også til å behandle bakteriemi (tilstedeværelsen av bakterier i blodet) på grunn av, eller muligens på grunn av, noen av infeksjonene nevnt ovenfor.

2. Hva du må vite før du bruker EXBLIFEP

Bruk ikke EXBLIFEP

- dersom du er allergisk overfor cefepim, enmetazobactam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk mot cefalosporiner, som er antibiotika som brukes til å behandle et bredt spekter av infeksjoner.
- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (f.eks. alvorlig hudflassing, hevelse i ansikt, hender, føtter, lepper, tunge eller svelg, eller problemer med å svelge eller puste) på såkalte betalaktam-antibiotika (antibiotika som penicilliner, karbapenemer eller monobaktamer).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek **før** du bruker EXBLIFEP dersom:

- du er allergisk mot cefalosporiner, penicilliner eller andre antibiotika (se «Bruk ikke Exblifep»)
- du har eller har hatt astma eller er følsom for å få allergiske reaksjoner. Legen vil se etter tegn på allergi første gang du får dette legemidlet (se avsnitt 4).
- du har nyreproblemer. Legen din må kanskje endre dosen av dette legemidlet.
- du har planlagt noen kommende blod- eller urinprøver. Dette legemidlet kan endre resultatene av noen tester (se avsnitt 4).

Snakk med lege eller apotek **mens** du bruker EXBLIFEP dersom:

- du utvikler alvorlig og vedvarende diaré under eller rett etter behandlingen. Dette kan være et tegn på betennelse i tykktarmen og krever akutt medisinsk intervensjon.
- du mistenker at du har utviklet en ny infeksjon under langvarig bruk av EXBLIFEP. Dette kan være forårsaket av mikroorganismer som er resistente overfor cefepim og kan kreve avbrudd av Exblifep-behandlingen.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år da det ikke er nok informasjon om bruken i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og EXBLIFEP

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du forteller legen din dersom du bruker følgende:

- andre antibiotika, spesielt aminoglykosider (som gentamicin) eller «vanndrivende» (diuretika, som furosemid). Dersom du bruker disse legemidlene, skal nyrefunksjonen din overvåkes.
- legemidler som brukes for å forhindre at blodet ditt koagulerer (kumariantikoagulantia, som warfarin). Effekten av disse kan være større når du tar Exblifep.
- visse typer antibiotika (bakteriostatiske antibiotika). Disse kan påvirke hvor godt EXBLIFEP virker.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Legen din vil gi råd om du bør få EXBLIFEP under graviditeten.

Exblifep kan gå over i brystmelk. Dersom du ammer, vil legen gi deg råd om du bør slutte å amme eller avstå fra EXBLIFEP-behandling, tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet, noe som kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du ikke lenger føler deg svimmel.

3. Hvordan du bruker EXBLIFEP

Legen eller annet helsepersonell vil gi deg dette legemidlet som et drypp (en infusjon) direkte inn i blodet (i en vene). Avhengig av hvilken type infeksjon du har og nyrefunksjonen din vil infusjonen gis over to eller fire timer.

Anbefalt dose er ett hetteglass (2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam) hver 8. time.

Behandlingen varer normalt mellom 7 og 14 dager, avhengig av alvorlighetsgraden og hvor infeksjonen er og hvordan kroppen din reagerer på behandlingen.

Dersom du har nyreproblemer, kan legen måtte redusere dosen eller endre hvor ofte EXBLIFEP gis til deg (se avsnitt 2: Advarsler og forsiktighetsregler).

Dersom du tar for mye av EXBLIFEP

Da dette legemidlet vil bli gitt til deg av en lege eller annet helsepersonell er det lite sannsynlig at du vil få for mye EXBLIFEP. Du skal imidlertid umiddelbart gi beskjed til legen eller sykepleieren dersom du har noen bekymringer.

Dersom du har glemt å ta EXBLIFEP

Du skal umiddelbart gi beskjed til legen eller annet helsepersonell dersom du mener at du ikke har fått en dose med EXBLIFEP.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen umiddelbart hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- anafylaktisk (allergisk) reaksjon og angioødem. Dette kan være livstruende. Tegn og symptomer kan være en plutselig hevelse i leppene, ansiktet, halsen eller tungen; et alvorlig utslett; og svelge- eller pusteproblemer.

Ikke kjent: kan forekomme hos et ukjent antall personer (hyppigheten kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Ekstremt intense og alvorlige hudreaksjoner. Bivirkningen i huden kan vises som utslett med eller uten blemmer. Hudirritasjon, sår eller hevelse i munn, svelg, øyne, nese og rundt kjønnsorganene og feber- og influensalignende symptomer kan forekomme. Hudutslettet kan utvikle seg til alvorlige utbredte hudskader (avskalling av det ytterste laget av huden (epidermis) og overfladiske slimhinner) med livstruende konsekvenser.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger som kan oppstå etter Exblifep-behandling inkluderer de som er oppført nedenfor

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

Bivirkning sett i blodprøver:

- en positiv testreaksjon på en blodprøve som sjekker for antistoffer som angriper kroppens røde blodceller (positiv Coombs-test)

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- betennelse på infusjonsstedet, som forårsaker smerte, hevelse og rødhet langs en blodåre (flebitt på infusjonsstedet)
- reaksjon, smerte og betennelse på infusjonsstedet
- diaré
- hudutslett
- hodepine

Bivirkninger sett i blodprøver:

- økte leverenzymmer i blodet
- økte nivåer av et stoff som produseres av leveren (bilirubin) i blodet
- økte nivåer av et enzym som hjelper kroppen med å fordøye karbohydrater (amylase) i blodet
- økte nivåer av et enzym som hjelper kroppen med å fordøye fett (lipase) i blodet

- økte nivåer av en markør som indikerer celle- og vevsskade i kroppen (laktatdehydrogenase) i blodet
- endringer i antall hvite blodlegemer (*eosinofili*)
- lave nivåer av røde blodlegemer (*anemi*)
- økt tid før blodet leverer seg (forsinket blodkoagulasjon)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- smertefull, alvorlig diaré forårsaket av en bakterie som kalles *clostridioides difficile* (*clostridioides difficile*-assosiert diaré, CDAD)
- soppinfeksjon i munnen
- vaginal infeksjon
- betennelse i tykktarmen, som forårsaker diaré, vanligvis med blod og slim
- svimmelhet, kvalme, oppkast
- rødhet i huden, elveblest, kløe
- feber
- inflammasjon på infusjonsstedet

Bivirkninger sett i blodprøver:

- lave nivåer av visse blodceller (*leukopeni*, *nøytropeni*, *trombocytopeni*)
- målinger som indikerer redusert nyrefunksjon (økte nivåer av urea og kreatinin) i blodet

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- åndenød
- magesmerter, forstoppelse
- soppinfeksjon
- kramper (anfall)
- forvrengning av smakssansen
- følelse av prikking eller nummenhet i huden, stikkende følelse
- kløe i og rundt skjedeområdet
- allergisk dermatitt
- frysninger
- utvidelse av blodkar i kroppen

Ikke kjent: kan forekomme hos et ukjent antall personer (hyppigheten kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- koma
- nedsatt bevissthet
- en hjernesykdom forårsaket av skadelig substans eller infeksjon (encefalopati)
- endret bevissthetstilstand
- muskelrykninger
- forvirring, hallusinasjoner
- falsk positive uringlukosetester
- nyreproblemer (svikt eller andre strukturelle endringer eller dysfunksjon)
- blødninger
- et hudutslett som kan danne blemmer, og ser ut som små målskiver; sentral mørk flekk omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt kanten (erythema multiforme).

Bivirkninger sett i blodprøver:

- svært lave nivåer av granulocytter, en type hvite blodceller (*agranulocytose*)
- for hurtig destruksjon av røde blodlegemer (*hemolytisk anemi*)
- lave nivåer av røde blodceller forårsaket av benmargens manglende evne til å lage mange nye celler (*aplastisk anemi*)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer EXBLIFEP

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering og fortynning: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i maksimum 6 timer før bruk.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av EXBLIFEP

- Virkestoffer er cefepim og enmetazobactam.
- Hvert hetteglass inneholder cefepimdihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam.
- Andre innholdsstoffer er L-arginin.

Hvordan EXBLIFEP ser ut og innholdet i pakningen

EXBLIFEP er et hvitt til gulaktig pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat) levert i et 20 ml hetteglass med bromobutylgummipropp og vippelukk.

Pakningsstørrelser med 10 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring av oppløsning

Dette legemidlet er til intravenøs infusjon og hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Aseptisk teknikk må følges ved klargjøring av infusjonsløsningen.

Klargjøring av doser

Cefepim-enmetazobactam er kompatibel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning og en kombinasjon av glukose injeksjonsvæske, oppløsning og natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (inneholder 2,5 % glukose og 0,45 % natriumklorid).

EXBLIFEP leveres som et tørt pulver i et hetteglass (enkeldose) som må rekonstitueres og fortynnes ytterligere før intravenøs infusjon som skissert nedenfor.

For å klargjøre den nødvendige dosen for intravenøs infusjon, rekonstituer hetteglasset som bestemt fra **tabell 1** nedenfor:

1. Trekk ut 10 ml fra en infusjonspose med 250 ml (kompatibel injeksjonsløsning) og rekonstituer hetteglasset med cefepim-enmetazobactam.
2. Bland forsiktig for å løse opp. Den rekonstituerte cefepim-enmetazobactam-løsningen vil ha en omtrentlig cefepim-konsentrasjon på 0,20 g/ml og en omtrentlig enmetazobactam-konsentrasjon på 0,05 g/ml. Det endelige volumet er omtrent 10 ml.

FORSIKTIG: DEN REKONSTITUERTE OPPLØSNINGEN ER IKKE TIL DIREKTE INJEKSJON.

Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere, **umiddelbart**, i en infusjonspose med 250 ml (kompatibel injeksjonsløsning) før intravenøs infusjon. For å fortynne den rekonstituerte oppløsningen, trekk ut hele eller deler av det rekonstituerte hetteglassinnholdet og tilsett det tilbake i infusjonsposen i henhold til **tabell 1** nedenfor.

3. Den intravenøse infusjonen av den fortynnete oppløsningen må fullføres innen 8 timer, hvis den oppbevares i kjøleskap (dvs. ved 2 °C til 8 °C; der den har vært nedkjølt i mindre enn 6 timer, før den får oppnå romtemperatur og deretter administreres ved romtemperatur over en periode på 2 eller 4 timer).

Tabell 1: Klargjøring av doser av cefepim-enmetazobactam

Cefepim/enmetazobactam-dose	Antall hetteglass som skal rekonstitueres	Volum som skal trekkes opp fra hvert rekonstituerte hetteglass for videre fortynning	Endelig volum i infusjonspose
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Totalt innhold (omtrent 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (kasser ubrukt oppløsning)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (kasser ubrukt oppløsning)	242,5 ml

Inspiser hetteglasset før bruk. Det må kun brukes hvis oppløsningen er fri for partikler. Bruk kun klare oppløsninger.

Som andre cefalosporiner kan cefepim-enmetazobactam-oppløsninger utvikle en gul til oransje farge, avhengig av oppbevaringsforholdene. Dette har imidlertid ingen negativ innvirkning på effekten til legemidlet.

Den klargjorte oppløsningen skal administreres via intravenøs infusjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.