

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

EXBLIFEP 2 g/0,5 prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát cefepímium-dichloridu zodpovedajúci 2 g cefepímu a 0,5 g enmetazobaktámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až žltkastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EXBLIFEP je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Komplikované infekcie močových ciest (complicated urinary tract infections, cUTI), vrátane pyelonefritídy
- Nozokomiálna pneumónia (hospital-acquired pneumonia, HAP), vrátane ventilátorovej pneumónie (ventilator associated pneumonia, VAP)

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s niektorou z vyššie uvedených infekcií alebo je podozrenie, že s niektorou z nich súvisí.

Majú sa zohľadniť oficiálne pokyny týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pri komplikovaných infekciách močových ciest (cUTI), vrátane pyelonefritídy, je odporúčaná dávka pre pacientov s normálnou funkciou obličiek 2 g/0,5 g cefepímu/enmetazobaktámu každých 8 hodín podávaná formou intravenózneho infúzie počas 2 hodín.

U pacientov so zvýšeným renálnym klírensom ($eGFR > 150$ ml/min) sa odporúča predĺžiť infúziu na 4 hodiny (pozri časť 5.2).

Pri nozokomiálnej pneumónii (HAP), vrátane ventilátorovej pneumónie (VAP), je odporúčaná dávka pre pacientov s normálnou funkciou obličiek 2 g/0,5 g cefepímu/enmetazobaktámu každých 8 hodín podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 4 hodín.

Zvyčajná dĺžka liečby je 7 až 10 dní. Všeobecne platí, že sa liečba nemá podávať kratšie ako 7 dní a dlhšie ako 14 dní. U pacientov s bakteriémiou môže byť potrebná liečba až 14 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky len na základe veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa odporúča u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú absolútnu odhadovanú glomerulárnu filtráciu (eGFR) nižšiu ako 60 ml/min (pozri časť 5.2). Odporúčaná dávka u pacientov s rôznym stupňom funkcie obličiek je uvedená v tabuľke č. 1.

Pacienti, ktorí dostávajú kontinuálnu renálnu substitučnú liečbu (continuous renal replacement therapy, CRRT), potrebujú vyššiu dávku ako pacienti na hemodialýze. U pacientov, ktorí dostávajú kontinuálnu renálnu substitučnú liečbu, sa má dávka upraviť podľa klirensu CRRT (CL_{CRRT} v ml/min).

U pacientov s meniacou sa funkciou obličiek je potrebné aspoň denne monitorovať sérové koncentrácie kreatinínu a eGFR a podľa toho upraviť dávku lieku EXBLIFEP.

U pacientov s nozokomiálnou pneumóniou (HAP), vrátane ventilátorovej pneumónie (VAP), má byť čas infúzie 4 hodiny bez ohľadu na stav poruchy funkcie obličiek.

Tabuľka č. 1: Odporúčaná dávka lieku EXBLIFEP u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Absolútna eGFR (ml/min)	Odporúčaná dávková režim pre EXBLIFEP (cefepím a enmetazobaktám)	Dávkový interval
Mierne (60 – < 90)	cefepím 2 g a enmetazobaktám 0,5 g	Každých 8 hodín
Stredne závažné (30 – < 60)	cefepím 1 g a enmetazobaktám 0,25 g	Každých 8 hodín
Závažné (15 – < 30)	cefepím 1 g a enmetazobaktám 0,25 g	Každých 12 hodín
Konečné štádium ochorenia obličiek (< 15)	cefepím 1 g a enmetazobaktám 0,25 g	Každých 24 hodín
Pacienti vyžadujúci hemodialýzu	cefepím 1 g a enmetazobaktám 0,25 g nasycovacia dávka v prvý deň liečby a potom cefepím 0,5 g a enmetazobaktám 0,125 g (každých 24 hodín, ale po hemodialyzačnom sedení v dňoch hemodialýzy)	Každých 24 hodín
Pacienti podstupujúci kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD)	cefepím 2 g a enmetazobaktám 0,5 g	Každých 48 hodín

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

EXBLIFEP sa podáva prostredníctvom intravenózneho infúzie.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na akúkoľvek cefalosporínovú antibakteriálnu látku.
- Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámovej antibakteriálnej látky (napr. penicilíny, karbapenémy alebo monobaktámy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti

Pri cefepíme a cefepíme-enmetazobaktáme boli hlásené závažné a príležitostne fatálne reakcie z precitlivosti (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti, ktorí majú v anamnéze precitlivosť na iné betalaktámové antibiotiká, môžu byť precitliví aj na cefepím-enmetazobaktám. Pred začatím liečby sa má starostlivo zistiť, či pacient nemal v minulosti reakcie z precitlivosti na betalaktámové antibiotiká (pozri časť 4.3).

Cefepím-enmetazobaktám sa má podávať opatrne pacientom s astmou alebo alergickou diatézou v anamnéze.

Pacient musí byť počas prvého podania starostlivo sledovaný. Ak sa vyskytne alergická reakcia, liečba sa musí okamžite prerušiť a musia sa začať primerané núdzové opatrenia.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú absolútnu eGFR nižšiu ako 60 ml/min, sa má dávka upraviť (pozri časť 4.2).

V prípade cefepímu/enmetazobaktámu bola hlásená reverzibilná encefalopatia (poruchy vedomia vrátane zmätenosti, halucinácií, stuporu a kómy), myoklonus, záchvaty (vrátane nekonvulzívneho status epilepticus) a/alebo zlyhanie obličiek, ak sa dávka neznížila u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V niektorých prípadoch bola u pacientov s poruchou funkcie obličiek napriek úprave dávky hlásená neurotoxicita.

Ak sa súčasne s cefepímom-enmetazobaktámom podávajú lieky s nefrotoickým potenciálom, ako sú aminoglykozidy a silné diuretiká, je potrebné starostlivo monitorovať funkciu obličiek.

Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD)

CDAD bola hlásená pri cefepíme-enmetazobaktáme a môže mať rôznu závažnosť od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. CDAD sa musí zvažovať u pacientov, u ktorých sa počas podávania cefepímu-enmetazobaktámu alebo po ňom vyskytne hnačka. Má sa zvažovať prerušenie liečby cefepímom-enmetazobaktámom a použitie podporných opatrení spolu s podávaním špecifickej liečby *C. difficile*. Lieky na tlmenie peristaltiky sa nemajú podávať.

Necitlivé organizmy

Použitie cefepímu-enmetazobaktámu môže viesť k premnoženiu necitlivých organizmov, čo si môže vyžadovať prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia.

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávky podľa veku. Keďže u starších pacientov je pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek vyššia, je potrebné dbať na výber dávky a monitorovať funkciu obličiek.

Obmedzenia klinických údajov

Nozokomiálna pneumónia, vrátane ventilátorovej pneumónie

Použitie cefepímu-enmetazobaktámu na liečbu pacientov s nozokomiálnou pneumóniou, vrátane ventilátorovej pneumónie, je založené na skúsenostiach so samotným cefepímom a farmakokineticko-farmakodynamických analýzach cefepímu-enmetazobaktámu.

Obmedzenia spektra antibakteriálnej aktivity

Cefepím má malú alebo žiadnu aktivitu proti väčšine grampozitívnych a anaeróbných organizmov (pozri časti 4.2 a 5.1). Ďalšie antibakteriálne látky sa majú použiť, ak je známe alebo ak existuje podozrenie, že tieto patogény prispievajú k infekčnému procesu.

Inhibičné spektrum enmetazobaktámu zahŕňa β -laktamázy s rozšíreným spektrom triedy A (extended spectrum β -lactamases, ESBL). Enmetazobaktám spoľahlivo neinhibuje baktériu *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) produkujúcu karbapenemázu triedy A a neinhibuje betalaktamázy triedy B, triedy C alebo triedy D. Cefepím je všeobecne stabilný voči hydrolýze enzýmami triedy C AmpC a triedy D OXA-48 (pozri časť 5.1).

Interferencia so sérologickým testovaním

Počas liečby cefepímom-enmetazobaktámom môže vzniknúť pozitívny priamy alebo nepriamy Coombsov test bez dôkazu hemolýzy, ako sa to pozorovalo pri cefepíme.

Cefalosporínové antibiotiká môžu spôsobiť falošne pozitívnu reakciu na glukózu v moči pri testoch redukcie medi (Benediktov alebo Fehlingov roztok alebo tablety Clinitest), ale nie pri enzýmových testoch (glukózooxidáza) na glykozúriu. Preto sa odporúča používať glukózové testy založené na enzymatických reakciách glukózooxidázy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania interakcie s enmetazobaktámom. Na základe skúšaní *in vitro* a vzhľadom na spôsoby eliminácie je však farmakokinetický interakčný potenciál enmetazobaktámu nízky.

Súbežná liečba bakteriostatickými antibiotikami môže interferovať s účinkom betalaktámových antibiotík. Cefalosporínové antibiotiká môžu potencovať účinok kumarínových antikoagulancií, ako sa to pozorovalo pri cefepíme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití cefepímu-enmetazobaktámu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách poukazujú na reprodukčnú toxicitu pri príslušnej klinickej expozícii enmetazobaktámu, ale bez prejavov teratogenity (pozri časť 5.3). Enmetazobaktám sa má počas gravidity používať len v jasne indikovaných prípadoch a len vtedy, ak prínos pre matku preváži riziko pre dieťa.

Dojčenie

Fyzikálno-chemické údaje naznačujú vylučovanie cefepímu-enmetazobaktámu do ľudského mlieka a preukázalo sa vylučovanie cefepímu-enmetazobaktámu do mlieka potkanov. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu cefepímom-enmetazobaktámom s ohľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu, sa má urobiť.

Fertilita

Účinky cefepímu a enmetazobaktámu na fertilitu u ľudí neboli skúšané. U samcov a samíc potkanov liečených cefepímom alebo enmetazobaktámom sa nepozorovala žiadna porucha fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EXBLIFEP má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Možné nežiaduce reakcie, ako je zmena stavu vedomia, závraty, zmätenosť alebo halucinácie, môžu zmeniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli v skúšaní fázy 3, boli zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) (4,8 %), zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) (3,5 %), hnačka (2,9 %) a flebitída v mieste infúzie (1,9 %). Závažná nežiaduca reakcia kolitída vyvolaná *Clostridioides difficile* sa vyskytla u 0,2 % (1/516).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené pri samotnom cefepíme počas klinických skúšaní alebo sledovania po uvedení lieku na trh a/alebo identifikované počas skúšaní fázy 2 a/alebo fázy 3 s cefepímom-enmetazobaktámom.

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov, frekvencie a preferovaného termínu s použitím terminológie MedDRA. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 2. Frekvencia nežiaducich reakcií podľa tried orgánových systémov

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín podľa databázy MedDRA
Infekcie a nákazy	Menej časté	Hnačka súvisiaca s <i>Clostridioides difficile</i> (CDAD), orálna kandidóza ^a , vaginálna infekcia
	Zriedkavé	Infekcia spôsobená rodom <i>Candida</i> ^a
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pozitívny Coombsov test ^a
	Časté	Predĺžený protrombínový čas ^a , predĺžený parciálny tromboplastínový čas ^a , anémia ^a , eozinofília ^a

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín podľa databázy MedDRA
	Menej časté	Trombocytopénia, leukopénia ^a , neutropénia ^a
	Neznáme	Aplastická anémia ^b , hemolytická anémia ^b , agranulocytóza ^a
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktická reakcia ^a , angioedém ^a , alergická dermatitída
	Neznáme	Anafylaktický šok ^a
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Falošne pozitívny nález glukózy v moči ^a
Psychické poruchy	Neznáme	Stav zmätenosti ^a , halucinácie ^a
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Závrat
	Zriedkavé	Krče ^a , parestézia ^a , dysgeúzia
	Neznáme	Kóma ^a , stupor ^a , encefalopatia ^a , zmenený stav vedomia ^a , myoklonus ^a
Poruchy ciev	Časté	Flebitída v mieste infúzie
	Zriedkavé	Vazodilatácia ^a
	Neznáme	Hemorágia ^b
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Dyspnoe ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
	Menej časté	Pseudomembranózna kolitída, kolitída, vracanie, nevoľnosť
	Zriedkavé	Bolesť brucha, zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Erytém, urtikária, pruritus
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza ^b , Stevensov-Johnsonov syndróm ^b , multiformný erytém ^b
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Zvýšená močovina v krvi, zvýšený kreatinín v krvi
	Neznáme	Zlyhanie obličiek ^a , toxická nefropatia ^b
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé	Vulvovaginálny pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Reakcia v mieste infúzie, bolesť v mieste injekcie, zápal v mieste injekcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín podľa databázy MedDRA
	Menej časté	Pyrexia ^a , zápal v mieste infúzie
	Zriedkavé	Zimnica ^a
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená amyláza, zvýšená lipáza, zvýšená laktátdehydrogenáza

^a: Nežiaduce reakcie hlásené len pri samotnom cefepíme.

^b: Nežiaduce reakcie, ktoré sú všeobecne považované za príčiny iných zlúčenín v triede (účinky triedy).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky predávkovania zahŕňajú encefalopatiu (poruchy vedomia vrátane zmätenosti, halucinácií, stuporu a kómy), myoklonus a záchvaty (pozri časť 4.8).

Liečba

K náhodnému predávkovaniu došlo pri podaní veľkých dávok pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

V prípade závažného predávkovania, najmä u pacientov s oslabenou funkciou obličiek, pomôže pri odstraňovaní cefepímu a enmetazobaktámu z tela hemodialýza; peritoneálna dialýza nemá žiadny význam (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, iné betalaktámové antibiotiká, štvrtá generácia a iné cefalosporíny ATC kód: J01DE51

Mechanizmus účinku

Cefepím vyvíja baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy peptidoglykánovej bunkovej steny v dôsledku väzby na penicilín viažuce proteíny (penicillin-binding proteins, PBP) a ich inhibície. Cefepím je všeobecne stabilný voči hydrolýze enzýmami triedy C AmpC a triedy D OXA-48.

Enmetazobaktám je inhibítor betalaktamázy sulfónu kyseliny penicilánovej, ktorý je štrukturálne príbuzný penicilínu. Enmetazobaktám sa viaže na β -laktamázy a zabraňuje hydrolýze cefepímu. Je účinný proti ESBL triedy A.

Enmetazobaktám neinhibuje spoľahlivo karbapenemázu KPC triedy A a neinhibuje betalaktamázy triedy B, triedy C alebo triedy D.

Rezistencia

Mechanizmy bakteriálnej rezistencie, ktoré by mohli potenciálne ovplyvniť cefepím-enmetazobaktám, zahŕňajú mutančné alebo získané PBP, zníženú permeabilitu vonkajšej membrány pre ktorúkoľvek zo zlúčenín, aktívny eflux ktorejkoľvek zo zlúčenín a enzýmy β -laktamázy refraktérne na inhibíciu enmetazobaktámom a schopné hydrolyzovať cefepím.

Antibakteriálna aktivita v kombinácii s inými látkami

V štúdiách kombinácie liekov *in vitro* s cefepímom-enmetazobaktámom a azitromycínom, aztreonamom, klindamycínom, daptomycínom, doxycyklinom, gentamycínom, levofloxacínom, linezolidom, metronidazolom, trimetoprim-sulfametoxazolom alebo vankomycínom sa nepreukázal antagonizmus.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) stanovuje interpretačné kritériá na testovanie citlivosti MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre cefepím-enmetazobaktám a sú uvedené tu:

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Ukázalo sa, že antimikrobiálna aktivita cefepímu najlepšie koreluje s percentuálnym podielom času dávkovacieho intervalu, v ktorom bola koncentrácia voľného liečiva vyššia ako MIC cefepímu-enmetazobaktámu (% fT > MIC).

V prípade enmetazobaktámu je farmakokinetický/farmakodynamický (FK-FD) index percentuálny podiel času dávkovacieho intervalu, v ktorom bola koncentrácia voľného liečiva nad prahovou koncentráciou (% fT > C_T).

Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

Účinnosť bola preukázaná v klinických štúdiách proti patogénom uvedeným pri každej indikácii, ktoré boli citlivé na cefepím-enmetazobaktám *in vitro*.

Komplikované infekcie močových ciest (cUTI), vrátane pyelonefritídy

Gramnegatívne mikroorganizmy:

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

Klinická účinnosť nebola stanovená proti nasledujúcim patogénom, ktoré sú relevantné pre schválené indikácie, hoci štúdie *in vitro* naznačujú, že by boli citlivé na cefepím a cefepím-enmetazobaktám v prípade absencie získaných mechanizmov rezistencie:

Gramnegatívne mikroorganizmy:

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

Grampozitívne mikroorganizmy:

- *Staphylococcus aureus* (len citlivý na meticilín)

In vitro údaje naznačujú, že nasledujúce druhy nie sú citlivé na cefepím-enmetazobaktám:

- *Enterococcus* spp.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom EXBLIFEP v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcií spôsobených gramnegatívnymi organizmami (pre cieľové indikácie „liečba komplikovaných infekcií močových ciest (cUTI), vrátane akútnej pyelonefritídy“, „liečba nozokomiálnej pneumónie (HAP), vrátane ventilátorovej pneumónie (VAP)“ a „liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s niektorou z vyššie uvedených infekcií alebo je podozrenie, že s niektorou z nich súvisí“ (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom (i.v.) podaní 2 g cefepímu a 0,5 g enmetazobaktámu počas 2 hodín pacientom s cUTI q8h boli maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) hodnotené v 1. deň a 7. deň 87 – 100 µg/ml a 17 – 20 µg/ml pre cefepím a enmetazobaktám v uvedenom poradí. V populačnej FK analýze sa nezistil významný rozdiel v C_{max} a AUC medzi zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s cUTI.

Distribúcia

Cefepím a enmetazobaktám sa dobre distribuujú v telesných tekutinách a tkanivách vrátane bronchiálnej sliznice. Na základe populačnej FK analýzy bol celkový distribučný objem 16,9 l pre cefepím a 20,6 l pre enmetazobaktám.

Väzba cefepímu na sérové bielkoviny je približne 20 % a nezávisí od jeho koncentrácie v sére. V prípade enmetazobaktámu je väzba na sérové bielkoviny zanedbateľná.

Skúšanie epiteliálnej výstelkovej tekutiny (epithelial lining fluid, ELF) u zdravých dobrovoľníkov ukázalo, že cefepím a enmetazobaktám majú podobnú penetráciu do pľúc až do 73 % a 62 % po 8 hodinách od začiatku infúzie, s koeficientom biodistribúcie fAUC (ELF/plazma) počas celého 8-hodinového dávkovacieho intervalu 47 % pre cefepím a 46 % pre enmetazobaktám.

Biotransformácia

Cefepím sa metabolizuje v malej miere. Primárnym metabolitom je N-metylpyrolidín (NMP), ktorý tvorí približne 7 % podanej dávky.

Enmetazobaktám podlieha minimálnemu pečenevému metabolizmu.

Eliminácia

Cefepím aj enmetazobaktám sa primárne vylučujú obličkami ako nezmenená látka.

Priemerný polčas eliminácie cefepímu 2 g a enmetazobaktámu 500 mg pri podávaní v kombinácii u pacientov s cUTI bol 2,7 hodiny a 2,6 hodiny.

Výtťažnosť nezmeneného cefepímu močom predstavuje približne 85 % podanej dávky.

V prípade enmetazobaktámu sa približne 90 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme močom v priebehu 24 hodín. Priemerný renálny klírens enmetazobaktámu bol 5,4 l/h a priemerný celkový klírens bol 8,1 l/h.

Po viacnásobných intravenózných infúziách podávaných každých 8 hodín počas 7 dní u osôb s normálnou funkciou obličiek nedochádza ku kumulácii cefepímu alebo enmetazobaktámu.

Linearita/nelinearita

Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a plocha pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie liečiva (AUC) cefepímu a enmetazobaktámu sa úmerne zvyšovali s dávkou v celom skúmanom rozsahu dávok (1 g až 2 g pre cefepím a 0,6 g až 4 g pre enmetazobaktám), keď sa podávali ako jednorazová intravenózna infúzia.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetika cefepímu sa skúmala u starších (65 rokov a viac) mužov a žien. Bezpečnosť a účinnosť u starších pacientov bola porovnateľná s bezpečnosťou a účinnosťou u dospelých, zatiaľ čo eliminačný polčas bol u starších pacientov o niečo dlhší a renálny klírens nižší. U starších pacientov so zníženou funkciou obličiek je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Populačná FK analýza enmetazobaktámu nepreukázala žiadnu klinicky relevantnú zmenu FK parametrov u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

V prípade cefepímu je bez úpravy dávky AUC_{0inf} približne 1,9-násobne, 3-násobne a 5-násobne vyššia u osôb s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek a 12-násobne vyššia u osôb s ESRD, ktoré pred podaním cefepímu-enmetazobaktámu podstúpili dialýzu, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

V prípade enmetazobaktámu je bez úpravy dávky AUC_{0inf} približne 1,8-násobne, 3-násobne, 5-násobne vyššia u osôb s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek a 11-násobne vyššia u osôb s ESRD, ktoré podstúpili dialýzu pred podaním cefepímu-enmetazobaktámu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

Na udržanie podobnej systémovej expozície ako u osôb s normálnou funkciou obličiek je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Priemerný polčas eliminácie u hemodialyzovaných dobrovoľníkov ($n = 6$) po podaní dávky bol 23,8 hodiny pre cefepím a 16,5 hodiny pre enmetazobaktám. Pri hemodialýze sa má dávka podať ihneď po ukončení dialýzy (pozri časť 4.2). Hemodialýza zvýšila systémový klírens u osôb s ESRD, keď sa dialýza vykonala po podaní dávky (klírens 2,1 l/h a 3,0 l/h pre cefepím a enmetazobaktám v uvedenom poradí) v porovnaní s hodnotami, keď sa dialýza vykonala pred podaním dávky (klírens pre cefepím a enmetazobaktám 0,7 l/h a 0,8 l/h v uvedenom poradí).

Polčas cefepímu pri kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze bol 19 hodín.

Zvýšený obličkový klírens

Simulácie pomocou populačného FK modelu ukázali, že u pacientov s nadnormálnym klírensom kreatinínu (> 150 ml/min) sa systémová expozícia znížila o 28 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (80 – 150 ml/min). V tejto populácii sa na základe

farmakokinetických/farmakodynamických úvah odporúča predĺžiť trvanie infúzie na 4 hodiny, aby sa zachovala primeraná systémová expozícia (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Pri podaní jednorazovej dávky 1 g sa kinetika cefepímu u pacientov s poruchou funkcie pečene nezmenila.

Enmetazobaktám podlieha minimálnemu pečňovému metabolizmu a má nízky potenciál pre zmenu FK v prípade poruchy funkcie pečene. Preto nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika cefepímu-enmetazobaktámu nebola doteraz hodnotená u pacientov od narodenia do 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cefepím

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Na zvieratách sa nevykonali žiadne dlhodobé štúdie na posúdenie karcinogénneho potenciálu.

Enmetazobaktám

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. S enmetazobaktámom sa neuskutočnili skúšania karcinogenity.

Celková toxicita

Po 28 dňoch podávania samotného enmetazobaktámu raz denne intravenózne sa u potkanov pozorovali nálezy v pečeni závislé od dávky v zmysle hepatocelulárnej akumulácie glykogénu sprevádzanej zvýšením hmotnosti pečene a u psov jednobunkovou cystickou degeneráciou/nekrózou a zvýšenými hladinami cholesterolu a pečňových enzýmov.

Účinky na pečeň vyvolané enmetazobaktámom sa pri podávaní spolu s cefepímom nezmenili ani nezhoršili. Po 4 týždňoch (u potkanov) a 13 týždňoch (u psov) raz denne podávaného intravenózneho podávania enmetazobaktámu a cefepímu sa pri dávke 250/500 mg/kg/deň u potkanov (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) a pri dávke 200/400 mg/kg/deň u psov (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) pozorovali príslušné nežiaduce účinky na pečeň (aspoň čiastočne reverzibilné). Tieto dávky vedú k 0,86-násobnému rozpätiu expozície u potkanov a 2,8-násobnému rozpätiu expozície u psov v porovnaní s expozíciou pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Pri hodnotách NOAEL 125/250 mg/kg/deň u potkanov a 50/100 mg/kg/deň u psov bolo rozpätie k expozícii pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí 0,57-násobné a 0,71-násobné.

Reprodukčná toxicita

Pri reprodukčnej toxicite enmetazobaktámu u potkanov a králikov sa zaznamenala oneskorená osifikácia skeletu (lokalizovaná na lebke) u potkanov aj králikov. U králika boli zaznamenané zvýšené postimplantačné straty, nižšia priemerná hmotnosť plodu a zmeny na kostre (hrudná kosť so zrastenými sternbrae). Tieto účinky sa pozorovali spolu s toxicitou pre matku a v klinicky relevantných dávkach. Pri hodnotách NOAEL pre potkana 250 mg/kg/deň a pre králika 50 mg/kg/deň bolo teda rozpätie k expozícii pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí 1,14-násobné a 1,10-násobné.

V peri-postnatálnej štúdii na potkanoch sa v generácii F1 pozorovala nižšia hmotnosť mláďat, mierne oneskorenie vo vývoji pred odstavením a znížená pohybová aktivita niekoľkých samcov počas fázy dozrievania. U mláďat utratených na 4. deň *po pôrode* sa nezistili žiadne abnormality s výnimkou poškodenia zadných končatín (rotácia labky a/alebo opuch labky), ktoré sa zaznamenali u 2 mláďat z rôznych vrhov v generácii F2 pri dávke 500 mg/kg/deň. NOAEL pre generáciu F1 boli 125 mg/kg/deň a pre toxicitu pre matku a vývoj generácie F2 250 mg/kg/deň, pričom rozpätie k expozícii pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí bolo 0,68-násobné a 1,14-násobné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-arginín

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi ani roztokmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Existuje fyzikálno-chemická inkompatibilita s nasledujúcimi antibiotikami: metronidazol, vankomycín, gentamicín, tobramycínium-sulfát a netilmicínium-sulfát. Ak je indikovaná súbežná liečba, tieto látky sa musia podávať oddelene.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii

Rekonštituovaná injekčná liekovka sa má ďalej nariediť okamžite.

Po riedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a následne 2 hodiny pri teplote 25 °C.

Pokiaľ metóda otvorenia/rekonštitúcie/riedenia z mikrobiologického hľadiska nevyklúča riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka (číre sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma) a vyklápacím uzáverom.

Veľkosť balenia po 10 injekčných liekovkách.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený na intravenóznú infúziu a každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Pri príprave infúzneho roztoku sa musí dodržiavať aseptická technika.

Príprava dávok

Cefepím-enmetazobaktám je kompatibilný s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 5 % injekčným roztokom glukózy a kombináciou injekčného roztoku glukózy a injekčného roztoku chloridu sodného (obsahujúcou 2,5 % glukózy a 0,45 % chloridu sodného).

EXBLIFEP sa dodáva ako suchý prášok v jednodávkovej injekčnej liekovke, ktorá sa musí pred intravenóznou infúziou rekonštituovať a ďalej riediť, ako je uvedené nižšie.

Na prípravu požadovanej dávky na intravenóznou infúziu rekonštituujte injekčnú liekovku podľa **tabuľky č. 3** nižšie:

1. Odoberte 10 ml z infúzneho vaku s objemom 250 ml (kompatibilný injekčný roztok) a rekonštituujte injekčnú liekovku s cefepímom-enmetazobaktámom.
2. Jemne premiešajte, aby sa prášok rozpustil. Rekonštituovaný roztok cefepímu-enmetazobaktámu bude mať približnú koncentráciu cefepímu 0,20 g/ml a približnú koncentráciu enmetazobaktámu 0,05 g/ml. Konečný objem je približne 10 ml.
POZOR: REKONŠTITUOVANÝ ROZTOK NIE JE URČENÝ NA PRIAMU INJEKCIU.

Rekonštituovaný roztok sa musí pred intravenóznou infúziou ďalej nariediť **okamžite** v infúznom vaku s objemom 250 ml (kompatibilný injekčný roztok). Na riedenie rekonštituovaného roztoku, odoberte celý alebo čiastočne rekonštituovaný obsah injekčnej liekovky a pridajte ho späť do infúzneho vaku podľa **tabuľky č. 3** nižšie.

3. Intravenózna infúzia zriedeného roztoku sa musí ukončiť do 8 hodín, ak sa uchováva v chladničke (t. j. pri teplote 2 °C až 8 °C; ak sa uchovával v chladničke menej ako 6 hodín, predtým sa má nechať postáť, aby dosiahol izbovú teplotu, a potom sa podáva pri izbovej teplote počas 2 alebo 4 hodín).

Tabuľka č. 3: Príprava dávok cefepímu-enmetazobaktámu

Dávka cefepímu/enmetazobaktámu	Počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu	Objem na odobratie z každej rekonštituovanej injekčnej liekovky na ďalšie riedenie	Konečný objem infúzneho vaku
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Celý obsah (približne 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (nepoužitú časť zlikvidujte)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (nepoužitú časť zlikvidujte)	242,5 ml

Pred použitím skontrolujte injekčnú liekovku. Musí sa použiť len vtedy, ak roztok neobsahuje častice. Používajte len číre roztoky.

Podobne ako iné cefalosporíny, aj roztoky cefepímu-enmetazobaktámu môžu v závislosti od podmienok uchovávaní nadobudnúť žltú až jantárovú farbu. To však nemá negatívny vplyv na účinok lieku.

Pripravený roztok sa má podávať intravenóznou infúziou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1794/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvý PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

EXBLIFEP 2 g/0,5 prášok na koncentrát na infúzny roztok
cefepím/enmetazobaktám

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát cefepímium-dichloridu zodpovedajúci 2 g cefepímu a 0,5 g enmetazobaktámu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

L-arginín.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení.

Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1794/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

EXBLIFEP 2 g/0,5 prášok na koncentrát
cefepím/enmetazobaktám

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát cefepímium-dichloridu zodpovedajúci 2 g cefepímu a 0,5 g enmetazobaktámu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

L-arginín.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na i.v. použitie po rekonštitúcii a riedení.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Advanz Pharma Limited
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1794/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

EXBLIFEP 2 g/0,5 prášok na koncentrát na infúzny roztok cefepím/enmetazobaktám

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je EXBLIFEP a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete EXBLIFEP
3. Ako používať EXBLIFEP
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EXBLIFEP
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je EXBLIFEP a na čo sa používa

EXBLIFEP je antibiotikum. Obsahuje dve liečivá:

- cefepím, ktorý patrí do skupiny antibiotík nazývaných cefalosporíny štvrtej generácie a ktorý dokáže zabíjať niektoré baktérie;
- enmetazobaktám, ktorý blokuje účinok enzýmov nazývaných betalaktamázy. Tieto enzýmy spôsobujú rezistenciu (odolnosť) baktérií voči cefepímu tým, že rozkladajú antibiotikum skôr, ako začne pôsobiť. Blokovaním účinku betalaktamáz enmetazobaktám zvyšuje účinnosť cefepímu pri usmrcovaní baktérií.

EXBLIFEP sa používa u dospelých na liečbu:

- komplikovaných (závažných) infekcií močových ciest (močového mechúra a obličiek),
- niektorých typov pneumónie (infekcie pľúc), ktoré sa vyskytujú počas pobytu v nemocnici,

EXBLIFEP sa používa aj na liečbu bakteriémie (prítomnosť baktérií v krvi) spôsobenej alebo pravdepodobne spôsobenej niektorou z vyššie uvedených infekcií.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete EXBLIFEP

Nepoužívajte EXBLIFEP

- ak ste alergický na cefepím, enmetazobaktám alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na cefalosporíny, čo sú antibiotiká používané na liečbu širokého spektra infekcií,
- ak ste mali závažnú alergickú reakciu (napr. závažné olupovanie kože, opuch tváre, rúk, nôh, pier, jazyka alebo hrdla alebo ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním) na tzv. betalaktamové antibiotiká (antibiotiká ako penicilíny, karbapenémy alebo monobaktámy).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať EXBLIFEP, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ste alergický na cefalosporíny, penicilíny alebo iné antibiotiká (pozri časť „Nepoužívajte EXBLIFEP“),
- máte alebo ste mali astmu alebo ste citlivý na alergické reakcie. Pri prvom podaní tohto lieku vám lekár skontroluje prípadné prejavy alergie (pozri časť 4),
- máte problémy s obličkami. Možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávkovanie tohto lieku,
- máte naplánované akékoľvek testy z krvi alebo moču. Tento liek môže zmeniť výsledky niektorých testov (pozri časť 4).

Počas používania lieku EXBLIFEP sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ak sa u vás počas liečby alebo bezprostredne po nej objaví závažná a pretrvávajúca hnačka. Môže to byť prejavom zápalu hrubého čreva a vyžaduje si naliehavý lekársky zákrok,
- ak máte podozrenie, že sa u vás počas dlhodobého používania lieku EXBLIFEP objavila nová infekcia. Môže to byť spôsobené mikroorganizmami, ktoré sú necitlivé na cefepím a môže si to vyžadovať prerušenie liečby liekom EXBLIFEP.

Deti a dospelí

Tento liek sa nesmie podávať deťom mladším ako 18 rokov, pretože nie je k dispozícii dostatok informácií o jeho používaní v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a EXBLIFEP

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- iné antibiotiká, najmä aminoglykozidy (napr. gentamicín) alebo tablety na odvodnenie (diuretiká, napr. furosemid). Ak užívate tieto lieky, je potrebné sledovať funkciu vašich obličiek,
- lieky, ktoré sa používajú na prevenciu zrážania krvi (kumarínové antikoagulanty, ako je warfarín). Ich účinok môže byť väčší, keď užívate EXBLIFEP,
- určité typy antibiotík (bakteriostatické antibiotiká). Tie môžu ovplyvniť účinok lieku EXBLIFEP.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Váš lekár vám poradí, či máte dostať EXBLIFEP počas tehotenstva.

EXBLIFEP môže prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte, váš lekár vám poradí, či máte prestať dojčiť alebo zdržať sa liečby liekom EXBLIFEP, pričom zohľadní prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobiť závraty, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým neprestanete pociťovať závraty.

3. Ako používať EXBLIFEP

Váš lekár alebo iný zdravotnícky pracovník vám tento liek podá formou infúzie (kvapkaním) do žily (priamo do krvného obehu). V závislosti od typu infekcie, ktorú máte, a funkcie vašich obličiek sa infúzia podáva počas dvoch alebo štyroch hodín.

Odporúčaná dávka je jedna injekčná liekovka (2 g cefepímu a 0,5 g enmetazobaktámu) každých 8 hodín.

Liečba zvyčajne trvá 7 až 14 dní v závislosti od závažnosti a miesta infekcie a od toho, ako vaše telo reaguje na liečbu.

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár možno bude musieť znížiť dávku alebo zmeniť frekvenciu podávania lieku EXBLIFEP (pozri časť 2: Upozornenia a opatrenia).

Ak použijete viac lieku EXBLIFEP, ako máte

Keďže tento liek podáva lekár alebo iný zdravotnícky pracovník, je nepravdepodobné, že by ste dostali príliš veľa lieku EXBLIFEP. Ak však máte akékoľvek obavy, okamžite o tom informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť EXBLIFEP

Ak si myslíte, že ste nedostali dávku lieku EXBLIFEP, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, pretože môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Zriedkavé: môžu postihovať najviac 1 z 1000 osôb

- anafylaktická (alergická) reakcia a angioedém. Môžu byť život ohrozujúce. Prejavmi a príznakmi môžu byť náhly opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka, závažná vyrážka a problémy s prehĺtaním alebo dýchaním.

Neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov

- Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Mimoriadne intenzívne a závažné kožné reakcie. Vedľajšia kožná reakcia sa môže prejavovať ako vyrážka s pľuzgiermi alebo bez nich. Môže sa vyskytnúť podráždenie kože, rany alebo opuch v ústach, hrdle, očiach, nose a v okolí pohlavných orgánov a horúčka a príznaky podobné chrípke. Kožné vyrážky sa môžu vyvinúť do závažného rozsiahleho poškodenia kože (olupovanie pokožky a povrchových slizníc) s život ohrozujúcimi následkami.

Ďalšie vedľajšie účinky

Medzi ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť po liečbe liekom EXBLIFEP, patria tie, ktoré sú uvedené nižšie.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

Vedľajší účinok pozorovaný v krvných testoch:

- pozitívny Coombsov test (krvný test na prítomnosť protilátok, ktoré napádajú červené krvinky vášho tela)

Časté: môžu postihovať najviac 1 z 10 osôb

- flebitída v mieste infúzie (zápal v mieste infúzie spôsobujúci bolesť, opuch a začervenanie pozdĺž žily)
- reakcia, bolesť a zápal v mieste infúzie
- hnačka
- kožná vyrážka
- bolesť hlavy

Vedľajšie účinky pozorované v krvných testoch:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi
- zvýšená hladina bilirubínu (látka produkovaná pečeňou) v krvi
- zvýšená hladina amylázy (enzýmu, ktorý pomáha telu tráviť sacharidy) v krvi
- zvýšená hladina lipázy (enzýmu, ktorý pomáha telu tráviť tuk) v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy (marker indikujúci poškodenie buniek a tkanív v tele) v krvi
- zmeny v počte bielych krviniek (*eozinofília*)
- nízky počet červených krviniek (*anémia*)
- oneskorená zrážanlivosť krvi (predĺžený čas zrážania krvi)

Menej časté: môžu postihovať najviac 1 zo 100 osôb

- hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile* (CDAD), bolestivá, ťažká hnačka spôsobená baktériou nazývanou *clostridioides difficile*
- plesňová infekcia v ústach
- infekcia pošvy
- zápal hrubého čreva, ktorý spôsobuje hnačku, zvyčajne s krvou a hlienom
- závraty, nevoľnosť, vracanie
- sčervenanie kože, žihľavka, svrbenie
- horúčka
- zápal v mieste infúzie

Vedľajšie účinky pozorované v krvných testoch:

- nízke hladiny určitých krviniek (*leukopénia, neutropénia, trombocytopénia*)
- zvýšené hladiny močoviny a kreatinínu (ukazovatele naznačujúce zníženú funkciu obličiek) v krvi

Zriedkavé: môžu postihovať najviac 1 z 1000 osôb

- dýchavičnosť
- bolesť žalúdka, zápcha
- plesňová infekcia
- konvulzie (kŕče)
- porucha vnímania chuti
- pocit pichania alebo znecitlivenia kože, mravčenie
- svrbenie v oblasti pošvy a jej okolia
- alergická dermatitída
- zimnica
- rozšírenie ciev v tele

Neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov

- kóma
- znížené vedomie
- encefalopatia (porucha mozgu spôsobená škodlivou látkou alebo infekciou)
- zmenený stav vedomia
- svalové zášklby
- zmätenosť, halucinácie
- falošne pozitívne testy na glukózu v moči
- problémy s obličkami (zlyhanie alebo akékoľvek iné štrukturálne zmeny alebo porucha funkcie)
- krvácanie
- multiformný erytém (kožná vyrážka, ktorá môže mať pľuzgiere a vyzerá ako malé terče (centrálna tmavá škvrna obklopená bledšou oblasťou s tmavým prstencom na okraji)

Vedľajšie účinky pozorované v krvných testoch:

- veľmi nízke hladiny granulocytov, typu bielych krviniek (*agranulocytóza*)
- príliš rýchle zničenie červených krviniek (*hemolytická anémia*)
- nízka hladina červených krviniek spôsobená neschopnosťou kostnej drene vytvárať dostatok nových krviniek (*aplastická anémia*)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať EXBLIFEP

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii a riedení: Pred použitím uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) najviac 6 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rekonštitúcii.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo EXBLIFEP obsahuje

- Liečivá sú cefepím a enmetazobaktám.
- Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát cefepímium-dichloridu zodpovedajúci 2 g cefepímu a 0,5 g enmetazobaktámu.
- Ďalšia zložka je L-arginín.

Ako vyzerá EXBLIFEP a obsah balenia

EXBLIFEP je biely až žltkavý prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát), ktorý sa dodáva v 20 ml sklenenej injekčnej liekovke s brómbutylovou gumovou zátkou a vyklápacím uzáverom.

Veľkosť balenia po 10 injekčných liekovkách.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Portugalsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava roztoku

Tento liek je určený na intravenóznú infúziu a každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Pri príprave infúzneho roztoku sa musí dodržiavať aseptická technika.

Príprava dávok

Cefepím-enmetazobaktám je kompatibilný s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 5 % injekčným roztokom glukózy a kombináciou injekčného roztoku glukózy a injekčného roztoku chloridu sodného (obsahujúcou 2,5 % glukózy a 0,45 % chloridu sodného).

EXBLIFEP sa dodáva ako suchý prášok v jednodávkovej injekčnej liekovke, ktorá sa musí pred intravenóznou infúziou rekonštituovať a ďalej riediť, ako je uvedené nižšie.

Na prípravu požadovanej dávky na intravenóznou infúziu rekonštituujte injekčnú liekovku podľa **tabuľky č. 1** nižšie:

1. Odoberte 10 ml z infúzneho vaku s objemom 250 ml (kompatibilný injekčný roztok) a rekonštituujte injekčnú liekovku s cefepímom-enmetazobaktámom.
2. Jemne premiešajte, aby sa prášok rozpustil. Rekonštituovaný roztok cefepímu-enmetazobaktámu bude mať približnú koncentráciu cefepímu 0,20 g/ml a približnú koncentráciu enmetazobaktámu 0,05 g/ml. Konečný objem je približne 10 ml.
POZOR: REKONŠTITUOVANÝ ROZTOK NIE JE URČENÝ NA PRIAMU INJEKCIU.

Rekonštituovaný roztok sa musí pred intravenóznou infúziou ďalej nariediť **okamžite** v infúznom vaku s objemom 250 ml (kompatibilný injekčný roztok). Na riedenie rekonštituovaného roztoku, odoberte celý alebo čiastočne rekonštituovaný obsah injekčnej liekovky a pridajte ho späť do infúzneho vaku podľa **tabuľky č. 1** nižšie.

3. Intravenózna infúzia zriedeného roztoku sa musí ukončiť do 8 hodín, ak sa uchováva v chladničke (t. j. pri teplote 2 °C až 8 °C; ak sa uchovával v chladničke menej ako 6 hodín, predtým sa má nechať postáť, aby dosiahol izbovú teplotu, a potom sa podáva pri izbovej teplote počas 2 alebo 4 hodín).

Tabuľka č. 1: Príprava dávok cefepímu-enmetazobaktámu

Dávka cefepímu/enmetazobaktámu	Počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu	Objem na odobratie z každej rekonštituovanej injekčnej liekovky na ďalšie riedenie	Konečný objem infúzneho vaku
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Celý obsah (približne 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (nepoužitú časť zlikvidujte)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (nepoužitú časť zlikvidujte)	242,5 ml

Pred použitím skontrolujte injekčnú liekovku. Musí sa použiť len vtedy, ak roztok neobsahuje častice. Používajte len číre roztoky.

Podobne ako iné cefalosporíny, aj roztoky cefepímu-enmetazobaktámu môžu v závislosti od podmienok uchovávania nadobudnúť žltú až jantárovú farbu. To však nemá negatívny vplyv na účinok lieku.

Pripravený roztok sa má podávať intravenóznou infúziou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.