

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje cefepimijev diklorid monohidrat v količini, ki ustreza 2 g cefepima, in 0,5 g enmetazobaktama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat).

Bel do belkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EXBLIFEP je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom,
- bolnišnična pljučnica, vključno z ventilatorsko pljučnico (VAP - ventilator-associated pneumonia),

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero od zgoraj naštetih okužb, ali se povezuje z njimi sumi.

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom, je priporočeni odmerek za bolnike z normalnim delovanjem ledvic 2 g/0,5 g cefepima/enmetazobaktama vsakih 8 ur v obliki 2-urne intravenske infuzije.

Pri bolnikih s povečanim ledvičnim očistkom (eGFR > 150 ml/min) se priporoča podaljšanje infuzije na 4 ure (glejte poglavje 5.2).

Za bolnišnično pljučnico, vključno z ventilatorsko pljučnico (VAP), je priporočeni odmerek za bolnike z normalnim delovanjem ledvic 2 g/0,5 g cefepima/enmetazobaktama vsakih 8 ur, ki se daje v obliki 4-urne intravenske infuzije.

Običajno trajanje zdravljenja je 7 do 10 dni. V splošnem naj ne bi trajalo manj kot 7 dni in več kot 14 dni. Pri bolnikih z bakteriemijo bo morda potrebno zdravljenje do 14 dni.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati le zaradi starosti (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki imajo absolutno ocenjeno stopnjo glomerulne filtracije (eGFR) manj kot 60 ml/min, je priporočljivo prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2). Priporočeni odmerek pri bolnikih z različnimi stopnjami delovanja ledvic je prikazan v preglednici 1.

Bolniki, ki prejemajo kontinuirano ledvično nadomestno zdravljenje (CRRT - continuous renal replacement therapy), potrebujejo večji odmerek kot bolniki na hemodializi. Pri bolnikih, ki prejemajo neprekinjeno ledvično nadomestno zdravljenje, je treba odmerek prilagoditi glede na očistek CRRT (CL_{CRRT} v ml/min).

Pri bolnikih s spreminjajočim se delovanjem ledvic je treba koncentracije serumskega kreatinina spremljati vsaj enkrat dnevno in eGFR ter ustrezno prilagoditi odmerek zdravila EXBLIFEP.

Pri bolnikih z bolnišnično pljučnico, vključno z ventilatorsko pljučnico, mora infundiranje trajati 4 ure ne glede na status okvare ledvic.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek zdravila EXBLIFEP pri bolnikih z okvaro ledvic

Absolutna vrednost eGFR (ml/min)	Priporočeni režim odmerjanja zdravila EXBLIFEP (cefepim in enmetazobaktam)	Intervali odmerjanja
Blaga (60 do < 90)	cefepim 2 g in enmetazobaktam 0,5 g	vsakih 8 ur
Zmerna (30 do < 60)	cefepim 1 g in enmetazobaktam 0,25 g	vsakih 8 ur
Huda (15 do < 30)	cefepim 1 g in enmetazobaktam 0,25 g	vsakih 12 ur
Končna ledvična odpoved (< 15)	cefepim 1 g in enmetazobaktam 0,25 g	vsakih 24 ur
Bolniki, ki potrebujejo hemodializo	polnilni odmerek cefepima 1 g in enmetazobaktama 0,25 g prvi dan zdravljenja, nato pa cefepim 0,5 g in enmetazobaktam 0,125 g (vsakih 24 ur, vendar po hemodializi na dneve hemodialize).	vsakih 24 ur
Bolniki, ki se zdravijo s kontinuirano ambulatorno peritonealno dializo (CAPD - continuous ambulatory peritoneal dialysis)	cefepim 2 g in enmetazobaktam 0,5 g	vsakih 48 ur

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo EXBLIFEP se daje v obliki intravenske infuzije.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na kateri koli cefalosporinski antibiotik.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov (npr. peniciline, karbapeneme ali monobaktame).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Pri cefepimu in cefepimu-enmetazobaktamu so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolniki, ki so bili v preteklosti preobčutljivi na druge betalaktamske antibiotike, so lahko preobčutljivi tudi na cefepim-enmetazobaktam. Pred začetkom zdravljenja je treba skrbno poizvedeti, ali je imel bolnik v preteklosti preobčutljivostne reakcije na betalaktamske antibiotike (glejte poglavje 4.3).

Cefepim-enmetazobaktan je treba previdno dajati bolnikom z anamnezo astme ali alergijske diateze.

Bolnika je treba med prvim dajanjem zdravila skrbno spremljati. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki imajo absolutno vrednost eGFR manj kot 60 ml/min, je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z okvaro ledvic so poročali o reverzibilni encefalopatiji (motnja zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonusu, epileptičnih napadih (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali ledvični odpovedi pri cefepimu/enmetazobaktamu, če odmerka niso zmanjšali. V nekaterih primerih so o nevtoksičnosti pri bolnikih z okvaro ledvic poročali kljub prilagoditvi odmerka.

Pri uporabi zdravil z nefrotoksičnim učinkom, kot so aminoglikozidi in močni diuretiki, sočasno s cefepimom-enmetazobaktamom je treba skrbno spremljati delovanje ledvic.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridioides difficile* associated diarrhoea)

Pri cefepimu-enmetazobaktamu so poročali o CDAD, ki lahko sega od blaga driske do kolitisa s smrtnim izidom. Na CDAD je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo drisko med dajanjem ali po dajanju cefepima-enmetazobaktama. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s cefepimom-enmetazobaktamom in uporabi podpornih ukrepov skupaj s specifičnim zdravljenjem za *C. difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme uporabiti.

Neobčutljivi organizmi

Uporaba cefepima-enmetazobaktama lahko povzroči prekomerno razrast neobčutljivih organizmov, zaradi česar bo morda treba prekiniti zdravljenje ali sprejeti druge ustrezne ukrepe.

Starejši bolniki

Odmerka na podlagi starosti ni treba prilagajati. Pri starejših bolnikih je verjetnost oslabiljenega delovanja ledvic večja, zato sta potrebna previdnost pri izbiri odmerka in spremljanje ledvične funkcije.

Omejitve kliničnih podatkov

Bolnišnična pljučnica, vključno z ventilatorsko pljučnico

Uporaba cefepima-enmetazobaktama za zdravljenje bolnikov z bolnišnično pljučnico, vključno z ventilatorsko pljučnico, temelji na izkušnjah s samim cefepimom in farmakokinetično-farmakodinamičnih analizah za cefepim-enmetazobaktam.

Omejitve spektra protibakterijskega delovanja

Cefepim proti večini grampozitivnih organizmov in anaerobov ne deluje ali deluje le šibko (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Kadar je znano ali se sumi, da ti patogeni prispevajo k procesu okužbe, je treba uporabiti dodatne antibiotike.

Zaviralni spekter enmetazobaktama vključuje betalaktamaze z razširjenim spektrom (ESBL) razreda A. Enmetazobaktam ne zavira zanesljivo karbapenemaz *Klebsiella pneumoniae* (KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) razreda A in ne zavira betalaktamaz razreda B, C ali D. Cefepim je načeloma stabilen na hidrolizo z encimi AmpC razreda C in OXA-48 razreda D (glejte poglavje 5.1).

Oviranje serološkega testiranja

Med zdravljenjem s cefepimom-enmetazobaktam dvakrat na dan je bil opisan pozitiven Coombsov test brez znakov hemolize, kot so opazili pri cefepimu.

Cefalosporinski antibiotiki lahko povzročijo lažno pozitivno reakcijo na glukozo v urinu pri metodah z redukcijo bakra (Benedictova ali Fehlingova raztopina ali tablete Clinitest), ne pa pri encimskih metodah ugotavljanja glikozurije (glukozna oksidaza). Zato je priporočljivo uporabljati metode za določanje glukoze na podlagi encimske reakcije z glukozno oksidazo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja z enmetazobaktamom niso izvedli. Vendar je na podlagi študij *in vitro* in ob upoštevanju poti izločanja možnost klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij za enmetazobaktam majhna.

Sočasno zdravljenje z bakteriostatičnimi antibiotiki lahko vpliva na delovanje betalaktamskih antibiotikov. Cefalosporinski antibiotiki lahko okrepijo delovanje kumarinskih antikoagulantov, kot so opazili pri cefepimu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o nosečnicah, izpostavljenih cefepimu-enmetazobaktamu, niso na voljo. Študije na živalih kažejo škodljiv vpliv na razmnoževanje pri kliničnih izpostavljenostih enmetazobaktamu, ne pa tudi znakov teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Enmetazobaktam se lahko med nosečnostjo uporablja le, ko je to nedvomno potrebno in so koristi za mater večje od tveganj za otroka.

Dojenje

Fizikalno-kemijski podatki kažejo na izločanje cefepima-enmetazobaktama v materino mleko pri ljudeh in dokazano je bilo, da se cefepim-enmetazobaktam izloča v mleko podgan. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s cefepimom-enmetazobaktama, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinkov cefepima in enmetazobaktama na plodnost pri ljudeh niso preučevali. Pri samcih in samicah podgan, ki so jim dajali cefepim ali enmetazobaktam, ni bilo vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo EXBLIFEP ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Možni neželeni učinki, kot so spremenjeno stanje zavesti, omotica, zmedenost ali halucinacije, lahko spremenijo sposobnost vožnje in uporabe strojev (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili v študiji 3. faze, so bili zvišana raven alanin aminotransferaze (ALT) (4,8 %), zvišana raven aspartat aminotransferaze (AST) (3,5 %), driska (2,9 %) in flebitis na mestu infundiranja (1,9 %). Resen neželeni učinek, kolitis zaradi *Clostridioides difficile*, se je pojavil v 0,2 % (1/516).

Seznam neželenih učinkov

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri samem cefepimu med kliničnimi študijami ali spremljanju v obdobju trženja in/ali so jih ugotovili med študijami 2. faze ali/in 3. faze s cefepimom-enmetazobaktamom.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na sistemski organski razred, pogostnost in prednostni izraz z uporabo terminologije MedDRA. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), zelo redki, $< 1/10\ 000$, neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz po MedDRA
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	Občasni	driska, povezana s <i>Clostridioides difficile</i> (CDAD), ustna kandidiaza ^a , vaginalna okužba
	Redki	okužba s kandido ^a
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Zelo pogosti	pozitiven Coombsov test ^a
	Pogosti	podaljšan protrombinski čas ^a , podaljšan delni tromboplastinski čas ^a , anemija ^a , eozinofilija ^a

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz po MedDRA
	Občasni	trombocitopenija, levkopenija ^a , nevtropenija ^a
	Neznana pogostnost	aplasična anemija ^b , hemolitična anemija ^b , agranulocitoza ^a
Bolezni imunskega sistema	Redki	anafilaktična reakcija ^a , angioedem ^a , alergijski dermatitis
	Neznana pogostnost	anafilaktični šok ^a
Presnovne in prehranske motnje	Neznana pogostnost	lažno pozitivna vrednost glukoze v urinu ^a
Psihiatrične motnje	Neznana pogostnost	stanje zmedenosti ^a , halucinacije ^a
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol
	Občasni	omotica
	Redki	konvulzije ^a , parestezija ^a , disgevizija
	Neznana pogostnost	koma ^a , stupor ^a , encefalopatija ^a , spremenjeno stanje zavesti ^a , mioklonus ^a
Žilne bolezni	Pogosti	flebitis na mestu infundiranja
	Redki	vazodilatacija ^a
	Neznana pogostnost	krvavitev ^b
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	dispneja ^a
Bolezni prebavil	Pogosti	driska
	Občasni	psevdomembranski kolitis, kolitis, bruhanje, navzea
	Redki	bolečina v trebuhu, obstipacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišana raven alanin aminotransferaze, zvišana raven aspartat aminotransferaze, zvišana raven bilirubina v krvi, zvišana raven alkalne fosfataze
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj
	Občasni	eritem, urtikarija, pruritus
	Neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza ^b , Stevens-Johnsonov sindrom ^b , multiformni eritem ^b
Bolezni sečil	Občasni	zvišana raven sečnine v krvi, zvišana raven kreatinina v krvi
	Neznana pogostnost	ledvična odpoved ^a , toksična nefropatija ^b
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	vulvovaginalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	reakcija na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja
	Občasni	pireksija ^a , vnetje na mestu infundiranja

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz po MedDRA
	Redki	mrzlica ^a
<i>Preiskave</i>	Pogosti	zvišana vrednost amilaze, zvišana raven lipaze, zvišana raven laktat dehidrogenaze

^a: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi samega cefepima.

^b: Neželeni učinki, za katere na splošno velja, da jih je mogoče pripisati drugim spojinam v skupini (učinki skupine zdravil).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja so encefalopatija (motnje zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonus in epileptični napadi (glejte poglavje 4.8).

Ukrepi

Do nenamernega prevelikega odmerjanja je prišlo, kadar so bolniki z okvaro ledvic prejeli velike odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V primeru velikega prevelikega odmerjanja, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic, bo hemodializa pomagala pri odstranitvi cefepima in enmetazobaktama iz telesa; peritonealna dializa ni koristna (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini četrte generacije, oznaka ATC: J01DE51

Mehanizem delovanja

Cefepim deluje baktericidno z zaviranjem sinteze peptidoglikanske celične stene zaradi vezave na beljakovine, ki vežejo penicilin (PBP - penicillin-binding proteins), in njihovega zaviranja. Cefepim je na splošno stabilen pri hidrolizi z encimi AmpC razreda C in OXA-48 razreda D.

Enmetazobaktam je zaviralec betalaktamaze iz penicilinske kisline, ki je strukturno soroden penicilinu. Enmetazobaktam se veže na betalaktamske in preprečuje hidrolizo cefepima. Deluje proti ESBL razreda A.

Enmetazobaktam ne zavira zanesljivo karbapenemaz KPC razreda A in ne zavira betalaktamaz razreda B, razreda C ali razreda D.

Odpornost

Mehanizmi odpornosti bakterij, ki bi lahko vplivali na cefepim-enmetazobaktam, vključujejo mutirane ali pridobljene PBP, zmanjšano prepustnost zunanje membrane za obe katero koli od obeh spojin, aktivno izločanje obeh spojin in encime betalaktamaze, odporne na zaviranje z enmetazobaktamom in sposobne hidrolizirati cefepim.

Protibakterijska aktivnost v kombinaciji z drugimi učinkovinami

V študijah *in vitro* kombinacije zdravil s cefepimom-enmetazobaktamom in azitromicinom, aztreonamom, klindamicinom, daptomicinom, doksiciklinom, gentamicinom, levofloksacinom, linezolidom, metronidazolom, trimetoprim-sulfametoksazolom ali vankomicinom niso dokazali antagonizma.

Mejne koncentracije testiranja občutljivosti

Merila za razlago MIK (minimalne inhibitorne koncentracije) za testiranje občutljivosti za cefepim-enmetazobaktam je določil Evropski odbor za preskušanje protimikrobne občutljivosti (EUCAST) in so navedena tukaj:

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pokazalo se je, da je protimikrobna aktivnost cefepima najboljše povezana z odstotkom časa odmernega intervala, v katerem je bila koncentracija proste učinkovine nad MIK cefepima-enmetazobaktama (% FT > MIK). Pri enmetazobaktamu je farmakokinetični/farmakodinamični indeks (FK-FD) odstotek časa odmernega intervala, v katerem je bila koncentracija proste aktivne snovi nad mejno koncentracijo (% FT > CT).

Klinična učinkovitost proti specifičnim povzročiteljem bolezni

Učinkovitost je bila dokazana v kliničnih študijah proti povzročiteljem bolezni, navedenim pri vsaki indikaciji, ki so bili *in vitro* občutljivi na cefepim-enmetazobaktam.

Zapletena okužba sečil, vključno s pielonefritisom

Gramnegativni mikroorganizmi:

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

Klinična učinkovitost proti naslednjim povzročiteljem bolezni, ki so relevantni za odobrene indikacije, ni bila ugotovljena, čeprav študije *in vitro* kažejo, da naj bi bili občutljivi na cefepim in cefepim-enmetazobaktam, ob odsotnosti pridobljenih mehanizmov odpornosti:

Gramnegativni mikroorganizmi:

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

Grampozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus* (samo občutljiv na meticilin)

Podatki *in vitro* kažejo, da naslednje vrste niso občutljive za cefepim-enmetazobaktam:

- *Enterococcus* spp.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom EXBLIFEP za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo gramnegativni organizmi (za ciljne indikacije »Zdravljenje zapletenih okužb sečil, vključno z akutnim pielonefritisom«, »Zdravljenje bolnišnične pljučnice, vključno z ventilatorsko pljučnico (VAP)« in »Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero koli od zgoraj navedenih okužb ali za katero se sumi, da je povezana z njo«) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po 2-urnem intravenskem (i.v.) dajanju 2 g cefepima in 0,5 g enmetazobaktama bolnikom z zapleteno okužbo sečil vsakih 8 ur sta bili največji plazemski koncentraciji (C_{max}), ocenjeni 1. dan in 7. dan, 87–100 mg/ml cefepim in 17–20 mg/ml za enmetazobaktam.

V populacijski FK analizi ni bilo značilnih razlik v vrednostih C_{max} in AUC med zdravimi prostovoljci in bolniki z zapleteno okužbo sečil.

Porazdelitev

Cefepim in enmetazobaktam sta dobro porazdeljena v telesnih tekočinah in tkivih, vključno z bronhialno sluznico. Na podlagi populacijske FK analize je bil skupni volumen porazdelitve 16,9 l za cefepim in 20,6 l za enmetazobaktam.

Vezava cefepima na serumske beljakovine je približno 20-% in je neodvisna od koncentracije cefepima v serumu. Pri enmetazobaktamu je vezava na beljakovine v serumu zanemarljiva.

Študija s tekočino v epitelijski sluznici na zdravih prostovoljcih je pokazala, da imata cefepim in enmetazobaktam podobno penetracijo v pljuča, in sicer do 73 % oziroma 62 % 8 ur po začetku infuzije, koeficient bioporazdelitve fAUC (tekočina v epitelijski sluznici/plazma) v celotnem 8-urnem odmerjanju pa je bil 47 % za cefepim in 46 % za enmetazobaktam.

Biotransformacija

Cefepim se presnavlja v majhnem obsegu. Glavni presnovek je N-metilpirolidin (NMP), ki predstavlja približno 7 % apliciranega odmerka.

Enmetazobaktam se v jetrih presnavlja minimalno.

Izločanje

Tako cefepim kot enmetazobaktam se primarno izločata skozi ledvice kot nespremenjena snov.

Pri bolnikih z zapleteno okužbo sečil je bil pri kombiniranem dajanju 2 g cefepima in 500 mg enmetazobaktama povprečni razpolovni čas izločanja 2,7 ure oziroma 2,6 ure.

Nespremenjeni cefepim, ki se izloči z urinom, predstavlja približno 85 % apliciranega odmerka. Pri enmetazobaktamu se je približno 90 % odmerka nespremenjenega izločilo z urinom v obdobju 24 ur. Povprečni ledvični očistek za enmetazobaktam je bil 5,4 l/h, povprečni skupni očistek pa 8,1 l/h.

Po večkratnih intravenskih infuzijah, ki so jih osebam z normalnim delovanjem ledvic dajali vsakih 8 ur 7 dni, se cefepim ali enmetazobaktam ne kopičita.

Linearnost/nelinearnost

Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in površina pod časovno krivuljo koncentracije učinkovine v plazmi (AUC) cefepima in enmetazobaktama sta se povečevali sorazmerno z odmerkom v preučevanem razponu odmerkov (1 gram do 2 grama za cefepim in 0,6 grama do 4 grame za enmetazobaktam) pri dajanju v obliki enkratne intravenske infuzije.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Farmakokinetiko cefepima so preučevali pri starejših (65 let in več) moških in ženskah. Varnost in učinkovitost pri starejših bolnikih sta bili primerljivi z varnostjo in učinkovitostjo pri odraslih, medtem ko je bil razpolovni čas izločanja pri starejših bolnikih nekoliko daljši, ledvični očistek pa manjši. Pri starejših bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Analiza FK populacije za enmetazobaktam ni pokazala klinično pomembnih sprememb parametrov FK pri starejših bolnikih.

Okvara ledvic

Pri cefepimu je vrednost AUC_{0inf} brez prilagoditve odmerka približno 1,9-krat, 3-krat oz. 5-krat večja pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebam z normalnim delovanjem ledvic ter 12-krat večja pri osebah z ESRD, ki so imele pred dajanjem cefepima-enmetazobaktama dializo, v primerjavi z osebam z normalnim delovanjem ledvic.

Pri enmetazobaktamu je vrednost AUC_{0inf} brez prilagoditve odmerka približno 1,8-krat, 3-krat oz. 5-krat večja pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebam z normalnim delovanjem ledvic ter 11-krat večja pri osebah z ESRD, ki so imele pred dajanjem cefepima-enmetazobaktama dializo, v primerjavi z osebam z normalnim delovanjem ledvic.

Za vzdrževanje podobne sistemske izpostavljenosti kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi (glejte 4.2).

Povprečni razpolovni čas izločanja pri prostovoljcih na hemodializi ($n = 6$) je bil po odmerjanju cefepima 23,8 ure in enmetazobaktama 16,5 ure. Pri hemodializi je treba odmerek dati takoj po končani dializi (glejte poglavje 4.2). Hemodializa poveča sistemski očistek pri osebah z ESRD, če se dializa opravi po odmerjanju (očistek 2,1 l/h za cefepim in 3,0 l/h za enmetazobaktam) v primerjavi z vrednostmi, če se dializa opravi pred odmerjanjem (očistek 0,7 l/h za cefepim in 0,8 l/h za enmetazobaktam).

Za cefepim je bil razpolovni čas pri kontinuirani ambulatorni peritonealni dializi 19 ur.

Povečan ledvični očistek

Simulacije z uporabo populacijskega FK modela so pokazale, da je bila pri bolnikih z očistkom kreatinina, večjim od normalnega (> 150 ml/min), sistemska izpostavljenost za 28 % manjša v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (80-150 ml/min). Pri tej populaciji je na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih razmislekov priporočljivo podaljšati trajanje infuzije na 4 ure, da se ohrani ustrezna sistemska izpostavljenost (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri enkratnem odmerjanju 1 g je bila kinetika cefepima pri bolnikih z jetrno okvaro nespremenjena.

Enmetazobaktam se v jetrih le minimalno presnavlja, zato je potencial za spremenjeno farmakokinetiko pri okvari jeter le majhen. Prilagajanje odmerka zato ni potrebno.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike cefepima-enmetazobaktama pri bolnikih od rojstva do 18. leta starosti še niso ocenili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Cefepim

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na razmnoževanje ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Dolgoročne študije na živalih za oceno kancerogenega potenciala niso bile izvedene.

Enmetazobaktam

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti z enmetazobaktam niso izvajali.

Splošna toksičnost

Po 28 dneh i.v. dajanja enmetazobaktama enkrat na dan so opazili od odmerka odvisne ugotovitve v jetrih v smislu hepatocelularnega kopičenja glikogena, ki ga je pri podganah spremljalo povečanje mase jeter, pri psih pa enocelična cistična degeneracija/nekroza in povečana raven holesterola in jetrnih encimov.

Učinki na jetra, ki jih je povzročil enmetazobaktam, se niso spremenili ali poslabšali, če so ga dajali skupaj s cefepimom. Po do 4 tednih (pri podganah) in 13 tednih (pri psih) i.v. dajanja enmetazobaktama in cefepima enkrat na dan so pri 250/500 mg/kg/dan pri podganah (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) in 200/400 mg/kg/dan pri psih (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) opazili ujemajoče se neželene učinke na jetra (vsaj delno reverzibilne). Ti odmerki povzročijo 0,86-kratno stopnjo izpostavljenosti pri podganah in 2,8-kratno stopnjo izpostavljenosti pri psih v primerjavi z izpostavljenostjo pri največjem priporočenem odmerku za ljudi (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Koncentracija, pri kateri ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) 125/250 mg/kg/dan pri podganah in 50/100 mg/kg/dan pri psih je ustrezala 0,57-kratniku oziroma 0,71-kratniku izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku za ljudi.

Vpliv na razmnoževanje

Pri vplivu enmetazobaktama na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih so pri podganah in kuncih zabeležili zapoznelo osifikacijo skeleta (lokalizirano na lobanjo). Pri kuncih so zabeležili povečano izgubo po implantaciji, nižjo povprečno telesno maso ploda in skeletne spremembe (grodnica z zraščeni prsničicami (sternebrae)). Ti učinki so bili opaženi skupaj s toksičnostjo za mater in pri klinično pomembnih odmerkih. Zato je NOAEL za podgano 250 mg/kg/dan, za kunca pa 50 mg/kg/dan, kar ustreza 1,14-kratniku oziroma 1,10-kratniku izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku za ljudi.

V peri- in postnatalni študiji na podganah so pri generaciji F1 opazili manjšo telesno maso mladičev, rahlo zakasnitev v razvoju pred odstavitvijo in zmanjšano motorično aktivnost pri nekaj samcih v fazi dozorevanja. Pri mladičih, ki so jih preučili 4. dan po rojstvu, niso opazili nepravilnosti, z izjemo poškodb zadnjih okončin (rotacija tačke in/ali otekla tačka), ki so jih zabeležili pri dveh mladičih iz različnih legel v generaciji F2 pri 500 mg/kg/dan. NOAEL za generacijo F1 je bila 125 mg/kg/dan, za

toksičnost za mater in razvoj F2 pa 250 mg/kg/dan, kar ustreza 0,68-kratniku oziroma 1,14-kratniku izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali raztopinami razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Obstaja fizikalno-kemijska nezdržljivost z naslednjimi antibiotiki: metronidazolom, vankomicinom, gentamicinom, tobramicinijevim sulfatom in netilmicinijevim sulfatom. Če je sočasno zdravljenje indicirano, je treba ta zdravila dajati ločeno.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji

Rekonstituirano treba vialo treba takoj dodatno razredčiti.

Po redčenju

Kemijska in fizikalna stabilnost raztopine med uporabo je bila dokazana za 6 ur, če jo hranimo v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, nato pa 2 uri pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če je metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje možnost mikrobne kontaminacije. Za čas in pogoje shranjevanja med uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji in redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-ml viala (brezbarvno steklo tipa I) z zamaškom (bromobutilna guma) in snemljivim (flip-off) tesnilom.

Velikost pakiranja je 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo je za intravensko infundiranje in vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptično tehniko.

Priprava odmerkov

Cefepim-enmetazobaktam je združljiv z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, 5-% raztopino glukoze za injiciranje in kombinacijo raztopine glukoze za injiciranje in raztopine natrijevega klorida za injiciranje (vsebuje 2,5 % glukoze in 0,45 % natrijevega klorida).

Zdravilo EXBLIFEP je na voljo kot suh prašek v viali z enim odmerkom, ki ga je treba pred intravensko infuzijo rekonstituirati in dodatno razredčiti, kot je opisano spodaj.

Za pripravo potrebnega odmerka za intravensko infuzijo rekonstituirajte vialo, kot je določeno v spodnji **preglednici 3**:

1. Iz 250-ml infuzijske vreče (združljiva raztopina za injiciranje) odzemeti 10 ml in rekonstituirajte vialo s cefepimom-enmetazobaktamom.
2. Nežno premešajte, da se raztopi. Približna koncentracija rekonstituirane raztopine cefepima-enmetazobaktama je 0,20 g/ml, približna koncentracija enmetazobaktama pa 0,05 g/ml. Končna količina je približno 10 ml.

OPOZORILO: REKONSTITUIRANA RAZTOPINA NI PRIMERNA ZA NEPOSREDNO INJICIRANJE.

Rekonstituirano raztopino je treba pred intravensko infuzijo **takoj** dodatno razredčiti v 250-ml infuzijski vreči (združljiva raztopina za injiciranje). Rekonstituirano raztopino razredčite tako, da odzamete celotno ali delno rekonstituirano vsebino viala in jo dodate nazaj v infuzijsko vrečo v skladu s spodnjo **preglednico 3**.

3. Intravensko infundiranje razredčene raztopine je treba izvesti v 8 urah, če je shranjena v hladilniku (tj. pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; če je bila v hladilniku manj kot 6 ur, preden je dosegla sobno temperaturo in je bila nato aplicirana pri sobni temperaturi v obdobju 2 ali 4 ur).

Preglednica 3: Priprava odmerkov cefepima-enmetazobaktama

Odmerek cefepim/enmetazobaktama	Število vial, ki jih je treba rekonstituirati	Količina, ki se odvzame iz vsake rekonstituirane viala za nadaljnje redčenje	Končna količina infuzijske vreče
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Celotna vsebina (približno 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (neporabljeni del zavržite)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (neporabljeni del zavržite)	242,5 ml

Pred uporabo vialo preglejte. Raztopino lahko uporabite le, če ne vsebuje delcev. Uporabljajte samo bistre raztopine.

Tako kot drugi cefalosporini lahko raztopine cefepima-enmetazobaktama postanejo rumene do jantarne barve, odvisno od pogojev shranjevanja. Vendar to nima negativnega vpliva na učinek zdravila.

Pripravljeno raztopino je treba dajati z intravensko infuzijo.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House

Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1794/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
cefepim/enmetazobaktam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje cefepimijev diklorid monohidrat v količini, ki ustreza 2 g cefepima, in 0,5 g enmetazobaktama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-arginin

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčenju

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1794/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prašek za koncentrat
cefepim/enmetazobaktam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje cefepimijev diklorid monohidrat v količini, ki ustreza 2 g cefepima, in 0,5 g enmetazobaktama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-arginin

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za i.v. uporabo po rekonstituciji in razredčenju

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Advanz Pharma Limited
Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1794/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje cefepim/enmetazobaktam

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EXBLIFEP in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo EXBLIFEP
3. Kako uporabljati zdravilo EXBLIFEP
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EXBLIFEP
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EXBLIFEP in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo EXBLIFEP je antibiotik. Vsebuje dve učinkovini:

- cefepim, ki spada v skupino antibiotikov, imenovanih cefalosporini četrte generacije, in lahko uničuje nekatere bakterije;
- enmetazobaktam, ki blokira delovanje encimov, imenovanih betalaktamaze. Zaradi teh encimov postanejo bakterije odporne na cefepim, saj razgradijo antibiotik, še preden ta začne delovati. Z blokiranjem delovanja betalaktamaz enmetazobaktam poveča učinkovitost cefepima pri uničevanju bakterij.

Zdravilo EXBLIFEP se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

- zapletene (hude) okužbe sečil (mehurja in ledvic),
- nekaterih vrst pljučnice (okužbe pljuč), ki se pojavijo med bivanjem v bolnišnici.

Zdravilo Exblifep se uporablja tudi za zdravljenje bakteriemije (prisotnost bakterij v krvi), ki je ali bi lahko bila posledica katere koli od zgoraj naštetih okužb.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo EXBLIFEP

Ne uporabljajte zdravila EXBLIFEP

- če ste alergični na cefepim, enmetazobaktam ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na cefalosporine, ki so antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje številnih okužb.
- če ste imeli hudo alergijsko reakcijo (npr. hudo luščenje kože, otekanje obraza, rok, stopal, ustnic, jezika ali grla ali težave pri požiranju ali dihanju) na tako imenovane betalaktamske antibiotike (antibiotiki, kot so penicilin, karbapenemi ali monobaktami).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila EXBLIFEP se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste alergični na cefalosporine, peniciline ali druge antibiotike (glejte "Ne uporabljajte zdravila Exblifep").
- če imate ali ste imeli astmo ali ste dovzetni za alergijske reakcije. Zdravnik bo ob prvem dajanju tega zdravila preveril morebitne znake alergij (glejte poglavje 4).
- če imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek tega zdravila.
- če imate v kratkem predvidene kakršne koli preiskave krvi ali urina. To zdravilo lahko spremeni rezultate nekaterih preiskav (glejte poglavje 4).

Med uporabo zdravila EXBLIFEP se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če se pri vas med zdravljenjem ali takoj po njem pojavi huda in vztrajna driska. To je lahko znak vnetja debelega črevesa in zahteva nujno zdravniško posredovanje.
- če sumite, da se je med dolgotrajno uporabo zdravila EXBLIFEP pri vas pojavila nova okužba. To lahko povzročijo mikroorganizmi, ki so neobčutljivi na cefepim, zato bo morda treba zdravljenje z zdravilom EXBLIFEP prekiniti.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme dajati otrokom, mlajšim od 18 let, ker ni dovolj podatkov o njegovi uporabi v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo EXBLIFEP

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku povejte zlasti, če uporabljate naslednje:

- druge antibiotike, zlasti aminoglikozide (kot je gentamicin) ali tablete za odvajanje vode (diuretike, kot je furosemid). Če uporabljate ta zdravila, je treba spremljati delovanje vaših ledvic.
- zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje strjevanja krvi (kumarinski antikoagulant, kot je varfarin). Njihov učinek se lahko poveča, če jemljete zdravilo Exblifep.
- nekatere vrste antibiotikov (bakteriostatični antibiotiki). Ti lahko vplivajo na to, kako dobro deluje zdravilo EXBLIFEP.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Zdravnik vam bo svetoval, ali smete prejemati zdravilo EXBLIFEP med nosečnostjo.

Zdravilo Exblifep lahko prehaja v materino mleko. Če dojite, vam bo zdravnik svetoval, ali naj prenehate dojit ali opustite zdravljenje z zdravilom EXBLIFEP, pri čemer bo upošteval koristi dojenja za vašega otroka in koristi zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroča omotičnost, kar lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Dokler ste omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo EXBLIFEP

Zdravnik ali drug zdravstveni delavec vam bo dal to zdravilo v obliki infuzije (kapalno) v veno (neposredno v krvni obtok). Glede na vrsto okužbe, ki jo imate, in delovanje vaših ledvic bo infuzija potekala dve ali štiri ure.

Priporočeni odmerek je ena viala (2 g cefepima in 0,5 g enmetazobaktama) vsakih 8 ur.

Zdravljenje običajno traja od 7 do 14 dni, odvisno od resnosti in mesta okužbe ter od tega, kako se vaše telo odziva na zdravljenje.

Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda moral zmanjšati odmerek ali spremeniti pogostost dajanja zdravila EXBLIFEP (glejte poglavje 2: Opozorila in previdnostni ukrepi).

Če ste uporabili večji odmerek zdravila EXBLIFEP, kot bi smeli

Ker zdravilo EXBLIFEP daje zdravnik ali drug zdravstveni delavec, je malo verjetno, da ga boste dobili preveč. Če pa imate kakršne koli pomisleke, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo EXBLIFEP

Če menite, da niste prejeli odmerka zdravila EXBLIFEP, o tem takoj obvestite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku takoj povejte, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, saj morda potrebujete nujno zdravljenje:

Redki: pojavijo se lahko pri do 1 od 1 000 bolnikov

- anafilaktična (alergijska) reakcija in angioedem To je lahko življenjsko nevarno. Znaki in simptomi so lahko nenadna oteklina ustnic, obraza, grla ali jezika, hud izpuščaj ter težave s požiranjem ali dihanjem.

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Izjemno močne in resne kožne reakcije. Neželena kožna reakcija se lahko pojavi kot izpuščaj z mehurji ali brez njih. Pojavijo se lahko draženje kože, razjede ali oteklina v ustih, žrelu, očeh, nosu in okoli spolovil ter vročina in gripi podobni simptomi. Kožni izpuščaji se lahko razvijejo v resne razširjene poškodbe kože (luščenje povrhnjice in površinskih sluznic) z življenjsko nevarnimi posledicami.

Drugi neželeni učinki

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo po zdravljenju z zdravilom Exblifeb, vsebujejo tiste, ki so navedeni spodaj.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

Neželeni učinek, opažen pri preiskavah krvi:

- pozitiven Coombsov test (krvna preiskava, s katero se preveri prisotnost protiteles, ki napadajo rdeče krvničke v vašem telesu)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- flebitis na mestu infuzije (vnetje na mestu infuzije, ki povzroča bolečino, oteklino in rdečino vzdolž vene),
- reakcija, bolečina in vnetje na mestu infuzije,
- driska,
- kožni izpuščaj,
- glavobol.

Neželeni učinki, opaženi pri preiskavah krvi:

- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi,

- zvišane ravni bilirubina (snovi, ki jo proizvajajo jetra) v krvi,
- zvišane ravni amilaze (encim, ki telesu pomaga prebavljati ogljikove hidrate) v krvi,
- zvišane ravni lipaze (encim, ki telesu pomaga prebavljati maščobe) v krvi,
- zvišane ravni laktat dehidrogenaze (označevalec, ki kaže na poškodbe celic in tkiv v telesu) v krvi,
- spremenjeno število belih krvničk (eozinofilija)
- nizko število rdečih krvničk (anemija)
- zakasnitev koagulacije krvi (daljši čas strjevanja krvi)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- driska, povezana s *Clostridioides difficile* (CDAD), boleča, huda driska, ki jo povzroča bakterija *Clostridioides difficile*,
- glivična okužba v ustih,
- okužba nožnice,
- vnetje debelega črevesa, ki povzroča drisko, običajno s krvjo in sluzjo,
- omotica, slabost, bruhanje,
- pordelost kože, koprivnica, ozeblina,
- zvišana telesna temperatura,
- vnetje na mestu infuzije.

Neželeni učinki, opaženi v krvnih preiskavah:

- nizko število nekaterih krvnih celic (*levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija*)
- zvišane ravni sečnine in kreatinina (merili, ki kažeta na zmanjšano delovanje ledvic) v krvi.

Redki: pojavijo se lahko pri do 1 od 1000 bolnikov

- zasoplost,
- bolečine v želodcu, zaprtje,
- glivična okužba,
- konvulzije (epileptični napadi),
- spremenjen občutek za okus,
- občutek zbadanja ali odrevenelosti kože, mravljinčenje,
- srbenje v predelu nožnice in okoli nje,
- alergijski dermatitis,
- mrzlica,
- razširitev krvnih žil v telesu.

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- koma,
- zmanjšana zavest,
- encefalopatija (možganska bolezen, ki jo povzroči škodljiva snov ali okužba),
- spremenjeno stanje zavesti,
- trzanje mišic,
- zmedenost, halucinacije,
- lažno pozitivni urinski testi na glukozo,
- težave z ledvicami (odpoved ali kakršne koli druge strukturne spremembe ali motnje v delovanju),
- krvavitev,
- multiformni eritem (kožni izpuščaj, na katerem se lahko naredijo mehurji in je videti kot majhne tarče (osrednja temna pega, obdana s svetlejšim območjem, ter s temnim obročem ob robu).

Neželeni učinki, opaženi pri preiskavah krvi:

- zelo nizko število granulocitov, vrste belih krvničk (*agranulocitoza*),
- prehitro uničenje rdečih krvničk (*hemolitična anemija*),
- nizko število rdečih krvničk, ki je posledica nezmožnosti kostnega mozga, da tvori dovolj novih celic (*aplastična anemija*).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EXBLIFEP

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial: Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji in redčenju: Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C) največ 6 ur pred uporabo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EXBLIFEP

- Učinkovini sta cefepim in enmetazobaktam.
- Ena viala vsebuje cefepimijev diklorid monohidrat v količini, ki ustreza 2 g cefepima, in 0,5 g enmetazobaktama.
- Druga sestavina zdravila je L-arginin.

Izgled zdravila EXBLIFEP in vsebina pakiranja

Zdravilo EXBLIFEP je bel do rumenkast prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat), na voljo v 20-ml stekleni viali z brombutilnim gumijastim zamaškom in snemljivim (flip-off) tesnilom.

Velikost pakiranja je 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava raztopine

To zdravilo je za intravensko infundiranje in vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptično tehniko.

Priprava odmerkov

Cefepim-enmetazobaktam je združljiv z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, 5-% raztopino glukoze za injiciranje in kombinacijo raztopine glukoze za injiciranje in raztopine natrijevega klorida za injiciranje (vsebuje 2,5 % glukoze in 0,45 % natrijevega klorida).

Zdravilo EXBLIFEP je na voljo kot suh prašek v viali z enim odmerkom, ki ga je treba pred intravensko infuzijo rekonstituirati in dodatno razredčiti, kot je opisano spodaj.

Za pripravo potrebnega odmerka za intravensko infuzijo rekonstituirajte vialo, kot je določeno v spodnji **preglednici 1**:

1. Iz 250-ml infuzijske vreče (združljiva injekcijska raztopina) odzemetite 10 ml in rekonstituirajte vialo s cefepimom-enmetazobaktamom.
2. Nežno premešajte, da se raztopi. Približna koncentracija rekonstituirane raztopine cefepima-enmetazobaktama je 0,20 g/ml, približna koncentracija enmetazobaktama pa 0,05 g/ml. Končna količina je približno 10 ml.

OPOZORILO: REKONSTITUIRANA RAZTOPINA NI PRIMERNA ZA NEPOSREDNO INJICIRANJE.

Rekonstituirano raztopino je treba pred intravensko infuzijo **takoj** dodatno razredčiti v 250-ml infuzijski vreči (združljiva raztopina za injiciranje). Rekonstituirano raztopino razredčite tako, da odzametete celotno ali delno rekonstituirano vsebino viala in jo dodate nazaj v infuzijsko vrečo v skladu s spodnjo **preglednico 1**.

3. Intravensko infundiranje razredčene raztopine je treba izvesti v 8 urah, če je shranjena v hladilniku (tj. pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; če je bila v hladilniku manj kot 6 ur, preden je dosegla sobno temperaturo in je bila nato aplicirana pri sobni temperaturi v obdobju 2 ali 4 ur).

Table 1: Priprava odmerkov cefepima-enmetazobaktama

Odmerek cefepim/enmetazobaktama	Število vial, ki jih je treba rekonstituirati	Količina, ki se odvzame iz vsake rekonstituirane vial za nadaljnje redčenje	Končna količina infuzijske vreče
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Celotna vsebina (približno 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (neporabljeni del zavržite)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (neporabljeni del zavržite)	242,5 ml

Pred uporabo vialo preglejte. Raztopino lahko uporabite le, če ne vsebuje delcev. Uporabljajte samo bistro raztopine.

Tako kot drugi cefalosporini lahko raztopine cefepima-enmetazobaktama postanejo rumene do jantarne barve, odvisno od pogojev shranjevanja. Vendar to nima negativnega vpliva na učinek zdravila.

Pripravljeno raztopino je treba dajati z intravensko infuzijo.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.