

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för ytterligare övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller cefepimdihydrokloridmonohydrat motsvarande 2 g cefepim och 0,5 g enmetazobaktam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till svagt gulfärgat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

EXBLIFEP är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Komlicerade urinvägsinfektioner (cUTI), inklusive pyelonefrit
- Sjukhusförvärvad pneumoni (HAP), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP)

Behandling av patienter med bakteriemi som uppkommer i samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av de infektioner som anges ovan.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För komplicerade urinvägsinfektioner (cUTI), inklusive pyelonefrit, är den rekommenderade dosen för patienter med normal njurfunktion 2 g/0,5 g cefepim/enmetazobaktam var 8:e timme, administrerat som en intravenös infusion under 2 timmar.

Hos patienter med förstärkt renalt clearance (eGFR >150 ml/min) rekommenderas förlängning av infusionen till 4 timmar (se avsnitt 5.2).

För sjukhusförvärvad pneumoni (HAP), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP), är den rekommenderade dosen för patienter med normal njurfunktion 2 g/0,5 g cefepim/enmetazobaktam var 8:e timme, administrerat som en intravenös infusion under 4 timmar.

Den normala behandlingstiden är 7 till 10 dagar. I allmänhet bör behandlingstiden inte vara kortare än 7 dagar och inte längre än 14 dagar. Hos patienter med bakteriemi kan behandling upp till 14 dagar behövas.

Speciella patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter baserat på enbart ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion som har en absolut uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) på mindre än 60 ml/min (se avsnitt 5.2). Den rekommenderade dosen för patienter med olika grader av njurfunktion presenteras i tabell 1.

Patienter som får kontinuerlig njurersättningsterapi (CRRT) behöver en högre dos än patienter som får hemodialys. För patienter som får kontinuerlig njurersättningsterapi bör dosen justeras utifrån CRRT-clearance (CL_{CRRT} i ml/min).

För patienter med förändrad njurfunktion bör serumkreatinivåer och eGFR övervakas minst en gång dagligen och dosen av EXBLIFEP justeras därefter.

För patienter med sjukhusförvärd pneumoni (HAP), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP), ska infusionstiden vara 4 timmar oavsett njurfunktionsnedsättning.

Tabell 1: Rekommenderad dos av EXBLIFEP till patienter med nedsatt njurfunktion

Absolut eGFR (ml/min)	Rekommenderad dosregim för EXBLIFEP (cefepim och enmetazobaktam)	Doseringsintervall
Lindrig (60–<90)	cefepim 2 g och enmetazobaktam 0,5 g	Var 8:e timme
Måttlig (30–<60)	cefepim 1 g och enmetazobaktam 0,25 g	Var 8:e timme
Kraftig (15–<30)	cefepim 1 g och enmetazobaktam 0,25 g	Var 12:e timme
Njursjukdom i slutskede (<15)	cefepim 1 g och enmetazobaktam 0,25 g	Var 24:e timme
Patienter i behov av hemodialys	cefepim 1 g och enmetazobaktam 0,25 g bolusdos den första dagen av behandlingen och cefepim 0,5 g och enmetazobaktam 0,125 g därefter (var 24:e timme, men efter hemodialyssessionen på hemodialysdagar).	Var 24:e timme
Patienter som genomgår kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD)	cefepim 2 g och enmetazobaktam 0,5 g	Var 48:e timme

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

EXBLIFEP administreras via intravenös infusion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot något cefalosporinantibiotikum.
- Kraftig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, svår hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner, karbapenemer eller monobaktamer).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner har rapporterats för cefepim och cefepim-enmetazobaktam (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som har en anamnes av överkänslighet mot andra betalaktamantibiotika kan även vara överkänsliga mot cefepim-enmetazobaktam. Innan behandlingen påbörjas ska noggrann utredning göras för att fastställa om patienten har haft tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika (se avsnitt 4.3).

Cefepim-enmetazobaktam ska administreras med försiktighet till patienter med astma eller allergisk diates i anamnesen.

Patienten måste övervakas noggrant under den första administreringen. Om en allergisk reaktion uppstår ska behandlingen omedelbart sättas ut och lämpliga nödgärder initieras.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion som har en absolut eGFR på mindre än 60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Reversibel encefalopati (medvetandestörning inklusive förvirring, hallucinationer, stupor och koma), myoklonus, krampanfall (inklusive icke-konvulsiv status epilepticus) och/eller njursvikt har rapporterats med cefepim/enmetazobaktam när dosen inte har reducerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. I vissa fall har neurotoxicitet rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion, trots dosjusteringar.

Njurfunktionen ska övervakas noggrant om läkemedel med nefrotoxisk potential, såsom aminoglykosider och potenta diuretika, administreras samtidigt med cefepim-enmetazobaktam.

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD)

CDAD har rapporterats med cefepim-enmetazobaktam och kan variera i svårighetsgrad från lindrig diarré till fatal kolit. CDAD måste misstänkas hos patienter som får diarré under eller efter administrering av cefepim-enmetazobaktam. Avbrytande av behandlingen med cefepim-enmetazobaktam och insättande av stödjande åtgärder, tillsammans med administrering av specifik behandling mot *C. difficile* ska övervägas. Peristaltikhämmande läkemedel ska inte ges.

Icke-känsliga mikroorganismer

Användning av cefepim-enmetazobaktam kan resultera i överväxt av icke-känsliga organismer, vilket kan kräva att behandlingen avbryts, eller andra lämpliga åtgärder.

Äldre

Ingen dosjustering baserad på ålder krävs. Eftersom äldre patienter är mer benägna att ha nedsatt njurfunktion, bör försiktighet iaktas vid val av dos och njurfunktionen bör övervakas.

Begränsningar av kliniska data

Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Användningen av cefepim-enmetazobaktam för att behandla patienter med sjukhusförvärd lunginflammation, inklusive ventilatorassocierad lunginflammation, baseras på erfarenhet av enbart cefepim och farmakokinetisk-farmakodynamiska analyser för cefepim-enmetazobaktam.

Begränsningar av det antibakteriella spektrumet

Cefepim har liten eller ingen verkan mot de flesta grampositiva organismer och anaeroba organismer (se avsnitt 4.2 och 5.1). Ytterligare antibakteriella medel bör användas när dessa patogener är kända eller misstänks bidra till den infektiösa processen.

Det hämmande spektrumet av enmetazobaktam inkluderar β -laktamaser med utökat spektrum (ESBL), klass A. Enmetazobaktam hämmar inte på ett tillförlitligt sätt klass A-karbapenemas, Klebsiella pneumoniae-karbapenemas (KPC) och hämmar inte betalaktamaser av klass B, klass C eller klass D. Cefepim är generellt stabilt mot hydrolys av klass C AmpC- och klass D OXA-48 enzymer (se avsnitt 5.1).

Påverkan på serologiska tester

Ett positivt direkt eller indirekt Coombs test utan tecken på hemolys kan utvecklas under behandling med cefepim-enmetazobaktam, såsom observerats med cefepim.

Cefalosporinantibiotika kan ge en falsk positiv reaktion för glukos i urinen med kopparreduktionstester (Benedicts eller Fehlings lösning eller med Clinitest-tabletter), men inte med enzymbaserade tester (glukosoxidas) för glukosuri. Därför rekommenderas användning av glukostester baserade på enzymatiska glukosoxidasreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Några kliniska interaktionsstudier med enmetazobaktam har inte utförts. Baserat på in vitro-studier och med hänsyn till elimineringsvägar är den farmakokinetiska interaktionspotentialen för enmetazobactam låg.

Samtidig behandling med bakteriostatiska antibiotika kan störa effekten av betalaktamantibiotika. Cefalosporinantibiotika kan förstärka effekten av kumarinantikoagulantia, såsom observerats med cefepim.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data avseende behandling av gravida kvinnor med cefepim-enmetazobaktam. Djurstudier indikerar reproduktionstoxicitet vid relevant klinisk exponering av enmetazobaktam, men inga tecken på teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Enmetazobaktam ska endast användas under graviditet när det är tydligt indicerat och endast om nyttan för modern uppväger risken för barnet.

Amning

Fysikalisk-kemiska data tyder på utsöndring av cefepim-enmetazobaktam i modersmjölk och cefepim-enmetazobaktam har visats utsöndras i mjölk från råtta. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Fördelarna med amning för barnet och moderns behov av behandling måste beaktas när beslut fattas om amningen ska avbrytas eller om man ska avstå från administrering av cefepim-enmetazobaktam.

Fertilitet

Effekterna av cefepim och enmetazobaktam på fertilitet hos människor har inte studerats. Ingen försämring av fertiliteten har setts hos han- och honråttor som behandlats med cefepim eller enmetazobaktam (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

EXBLIFEP har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Eventuella biverkningar såsom påverkad medvetandegrad, yrsel, förvirring eller hallucinationer kan förändra förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som inträffade i fas 3-studien var förhöjt alaninaminotransferas (ALT) (4,8 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (3,5 %), diarré (2,9 %) och flebit på infusionsstället (1,9 %). En allvarlig biverkning av *Clostridioides difficile*-kolit inträffade hos 0,2 % (1/516).

Förteckning över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats med enbart cefepim under kliniska studier eller vid uppföljning efter godkännandet för försäljning och/eller identifierats under fas 2- eller/och fas 3-studier med cefepim-enmetazobaktam.

Biverkningarna klassificeras enligt organsystemklass och frekvens med föredragen MedDRA-term. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2. Frekvens av biverkningar ordnade efter organsystemklass

Organsystemklass	Frekvens	MedDRA-föredragen term
<i>Infektioner och infestationer</i>	Mindre vanliga	<i>Clostridioides difficile</i> -associerad diarré (CDAD), oral candidiasis ^a , vaginal infektion
	Sällsynta	Candidainfektion ^a
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Positivt Coombs test ^a
	Vanliga	Förlängd protrombintid ^a , förlängd partiell tromboplastintid ^a , anemi ^a , eosinofili ^a
	Mindre vanliga	Trombocytopeni, leukopeni ^a , neutropeni ^a
	Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi ^b , hemolytisk anemi ^b , agranulocytos ^a
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion ^a , angioödem ^a , allergisk dermatit

Organsystemklass	Frekvens	MedDRA-föredragen term
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock ^a
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Uringlukos falskt positivt ^a
Psykiatriska tillstånd	Ingen känd frekvens	Förvirring ^a , hallucination ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
	Sällsynta	Krampanfall ^a , parestesi ^a , dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Koma ^a , stupor ^a , encefalopati ^a , påverkad medvetandegrad ^a , myoklonus ^a
Blodkärl	Vanliga	Flebit vid infusionsstället
	Sällsynta	Vasodilation ^a
	Ingen känd frekvens	Blödningar ^b ,
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Dyspné ^a
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré
	Mindre vanliga	Pseudomembranös kolit, kolit, kräkning, illamående,
	Sällsynta	Buksmärtor, förstoppning
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin i blodet, Förhöjt alkaliskt fosfat
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Erytem, urtikaria, klåda
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys ^b , Stevens-Johnsons syndrom ^b , erythema multiforme ^b
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Förhöjt blodurea, förhöjt blodkreatinin
	Ingen känd frekvens	Njursvikt ^a , toxisk nefropati ^b
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Vulvovaginal klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktion vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Pyrexia ^a , inflammation vid infusionsstället
	Sällsynta	Frossa ^a
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Förhöjt amylas, förhöjt lipas, förhöjt laktatdehydrogenas

^a: Biverkningar som endast rapporterats med enbart cefepim.

^b: Biverkningar som allmänt anses kunna hänföras till andra föreningar i klassen (klasseffekter).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering inkluderar encefalopati (medvetandestörning inklusive förvirring, hallucinationer, stupor och koma), myoklonus och krampanfall (se avsnitt 4.8).

Behandling

Oavsiktlig överdosering har inträffat när stora doser givits till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I fall av allvarlig överdosering, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, hjälper hemodialys till att avlägsna cefepim och enmetazobaktam från kroppen. Peritonealdialys har ingen effekt (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella betalaktamer, cefalosporiner, fjärde generationen ATC-kod: J01DE51

Verkningsmekanism

Cefepim utövar bakteriedödande effekt genom att hämma syntesen av peptidoglykancellvägg som ett resultat av bindning till och hämning av penicillinbindande proteiner (PBP). Cefepim är generellt stabilt mot hydrolys av klass C AmpC- och klass D OXA-48-enzymen.

Enmetazobaktam är en hämmare av penicillansyrasulfonbetalaktamas som är strukturellt besläktat med penicillin. Enmetazobaktam binder till β -laktamaser och förhindrar hydrolys av cefepim. Det är aktivt mot ESBL, klass A.

Enmetazobaktam hämmar inte klass A-karbapenemas-KPC på ett tillförlitligt sätt och hämmar inte betalaktamaser av klass B, C eller D.

Resistens

Bakteriella resistensmekanismer som potentiellt kan påverka cefepim-enmetazobaktam inkluderar mutanta eller förvärvade PBP:er, minskad yttre membranpermeabilitet för något av ämnena, aktivt utflöde av något av ämnena och β -laktamasenzymer som är motståndskraftiga mot hämning av enmetazobaktam och som kan hydrolysera cefepim.

Antibakteriell aktivitet i kombination med andra läkemedel

Ingen antagonism har visats i läkemedelskombinationsstudier *in vitro* med cefepim-enmetazobaktam och azitromycin, aztreonam, klindamycin, daptomycin, doxycyklin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol eller vankomycin.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för cefepim-enmetazobaktam och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Cefepims antimikrobiella aktivitet har visat sig korrelera bäst med den procentuella tiden av doseringsintervallet under vilken koncentrationen av den fria aktiva substansen legat över MIC (% fT >MIC) för cefepim-enmetazobaktam. För enmetazobaktam är det farmakokinetiska/farmakodynamiska P(K-PD)-indexet den procentuella tiden av doseringsintervallet under vilken koncentrationen av den fria aktiva substansen legat över en tröskelkoncentration (% fT >C_T).

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot patogener listade under varje indikation som var mottagliga för cefepim-enmetazobaktam *in vitro*.

Komplicerade urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit

Gramnegativa mikroorganismer:

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

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener som är relevanta för de godkända indikationerna, även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara mottagliga för cefepim och cefepim-enmetazobaktam i avsaknad av förvärvade resistensmekanismer:

Gramnegativa mikroorganismer:

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

Grampositiva mikroorganismer:

- *Staphylococcus aureus* (meticillinkänsliga)

In vitro-data indikerar att följande arter inte är mottagliga för cefepim-enmetazobaktam:

- *Enterococcus* spp.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt skyldigheten att skicka in studieresultat för EXBLIFEP för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av infektioner orsakade av gramnegativa organismer (för målindikationerna "Behandling av komplicerade urinvägsinfektioner (cUTI), inklusive akut pyelonefrit", "Behandling av sjukhusförvärd pneumoni

(HAP), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP)” och ”Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med eller misstänks vara associerad med någon av ovanstående infektioner”) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös (IV) administrering av 2 g cefepim och 0,5 g enmetazobaktam under 2 timmar till patienter med cUTI q8h, bedömdes maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) dag 1 och dag 7: 87–100 µg/ml och 17–20 µg/ml för cefepim respektive enmetazobaktam. Ingen signifikant skillnad i C_{max} och AUC noterades mellan friska frivilliga och cUTI-patienter i populations-PK-analysen.

Distribution

Cefepim och enmetazobaktam är väl fördelade i kroppsvätskor och vävnader, inklusive bronkialslemhinna. Baserat på populations-PK-analysen var den totala distributionsvolymen 16,9 l för cefepim och 20,6 l för enmetazobaktam.

Serumproteinbindningen av cefepim är cirka 20 % och är oberoende av dess koncentration i serum. För enmetazobaktam är serumproteinbindningen försumbar.

En studie av epitelvätska (ELF) på friska frivilliga visade att cefepim och enmetazobaktam har liknande lungpenetration, upp till 73 % respektive 62 % 8 timmar efter infusionsstart, med en biodistributionskoefficient fAUC (ELF/plasma) över hela doseringsintervallet på 8 timmar på 47 % för cefepim och 46 % för enmetazobaktam.

Metabolism

Cefepim metaboliseras i liten utsträckning. Den primära metaboliten är N-metylpyrrolidin (NMP), som står för cirka 7 % av den administrerade dosen.

Enmetazobaktam metaboliseras minimalt i levern.

Eliminering

Både cefepim och enmetazobaktam utsöndras huvudsakligen via njurarna som oförändrad substans.

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för cefepim 2 g och enmetazobaktam 500 mg vid kombinationsbehandling till cUTI-patienter var 2,7 timmar respektive 2,6 timmar.

Urinutsöndring av oförändrad cefepim svarar för cirka 85 % av den administrerade dosen. För enmetazobaktam utsöndrades cirka 90 % av dosen oförändrad i urinen under en 24-timmarsperiod. Genomsnittligt renalt clearance för enmetazobaktam var 5,4 l/timme och genomsnittligt totalt clearance var 8,1 l/timme.

Det finns ingen ackumulering av cefepim eller enmetazobaktam efter flera intravenösa infusioner administrerade var 8:e timme under 7 dagar hos patienter med normal njurfunktion.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och arean under plasmakoncentration-tidskurvan för aktiv substans (AUC) för cefepim och enmetazobaktam ökade proportionellt med dosen över det studerade dosintervallet (1 g till 2 g för cefepim och 0,6 g till 4 g för enmetazobaktam) när de administrerades som en enda intravenös infusion.

Speciella patientgrupper

Äldre

Cefepims farmakokinetik har undersökts hos äldre (65 år och äldre) män och kvinnor. Säkerhet och effekt hos äldre patienter var jämförbar med den hos vuxna, medan halveringstiden för eliminering var något längre och njurclearance lägre hos äldre patienter. Dosjustering är nödvändig hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Populations-PK-analys för enmetazobaktam visade ingen kliniskt relevant förändring av PK-parametrar hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

För cefepim, utan dosjustering, är AUC_{0inf} cirka 1,9 gånger, 3 gånger och 5 gånger högre för patienter med lindrig, måttlig respektive svår njurfunktionsnedsättning, jämfört med patienter med normal njurfunktion och 12 gånger högre för patienter med ESRD som genomgick dialys före administrering av cefepim-enmetazabaktam, jämfört med patienter med normal njurfunktion.

För enmetazobaktam, utan dosjustering, är AUC_{0inf} cirka 1,8 gånger, 3 gånger, 5 gånger högre för patienter med lindrig, måttlig respektive svår njurfunktionsnedsättning, jämfört med patienter med normal njurfunktion och 11 gånger högre för patienter med ESRD som genomgick dialys före administrering av cefepim-enmetazabaktam, jämfört med patienter med normal njurfunktion.

För att bibehålla liknande systemisk exponering som hos personer med normal njurfunktion krävs dosjustering (se avsnitt 4.2).

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden hos frivilliga med hemodialys (n=6) efter dosering var 23,8 timmar och 16,5 timmar för cefepim respektive enmetazobaktam. Med hemodialys ska dosen administreras omedelbart efter avslutad dialys (se avsnitt 4.2). Hemodialys ökade systemiskt clearance hos patienter med ESRD när dialys utfördes efter dosering (clearance 2,1 l/h och 3,0 l/h för cefepim respektive enmetazobaktam), jämfört med värden när dialys utfördes före dosering (clearance för cefepim och enmetazobaktam 0,7 l/h respektive 0,8 l/h).

För cefepim var halveringstiden 19 timmar för kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys.

Förbättrat renalt clearance

Simuleringar med användning av populations-PK-modellen visade att patienter med supranormalt kreatininclearance (>150 ml/min) hade en 28 % minskning av systemisk exponering jämfört med patienter med normal njurfunktion (80–150 ml/min). I denna population rekommenderas, baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska överväganden, en förlängning av infusionstiden till 4 timmar för att upprätthålla lämplig systemisk exponering (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Med engångsdos på 1 g var kinetiken för cefepim oförändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Enmetazobaktam genomgår minimal metabolism i levern och har en låg potential för förändrad PK i de fall leverfunktionen är nedsatt. Således krävs ingen dosjustering.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för cefepim-enmetazobaktam har ännu inte utvärderats hos patienter från födseln till 18 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cefepim

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Långtidsstudier på djur för att bedöma karcinogenicitet har inte utförts.

Enmetazobaktam

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier med enmetazobaktam har inte utförts.

Allmän toxicitet

Dosberoende leverfynd i termer av hepatocellulär ackumulering av glykogen, åtföljd av förhöjd levervikt hos råttor och genom encellig cystisk degeneration/nekros och ökade kolesterol- och leverenzymnivåer hos hundar observerades efter 28 dagars intravenös administrering en gång dagligen av enbart enmetazobaktam.

Levereffekterna inducerade av enmetazobaktam förändrades eller förvärrades inte när det gavs tillsammans med cefepim. Efter upp till 4 veckor (på råttor) och 13 veckor (på hundar) av intravenös administrering av enmetazobaktam och cefepim en gång dagligen observerades motsvarande leverskador (åtminstone delvis reversibla) vid 250/500 mg/kg/dag hos råttor (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) och vid 200/400 mg/kg/dag hos hundar (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Dessa doser resulterar i en exponeringsmarginal på 0,86 gånger hos råttor och 2,8 gånger hos hundar, jämfört med exponeringen vid den maximala rekommenderade humandosen (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Vid NOAEL på 125/250 mg/kg/dag hos råttor och 50/100 mg/kg/dag hos hundar var marginalen till exponeringen vid den maximala rekommenderade humandosen 0,57 gånger respektive 0,71 gånger.

Reproduktionstoxicitet

När det gäller reproduktionstoxicitet för enmetazobaktam hos råttor och kanin registrerades fördröjd skelettförbening (lokaliserad till skallen) hos både råttor och kanin. Ökad förlust efter implantation, lägre genomsnittlig fostervikt och skelettförändringar (bröstben med fuserade sternbrae) registrerades hos kanin. Dessa effekter observerades tillsammans med maternell toxicitet och vid kliniskt relevanta doser. Således är NOAEL för råttor 250 mg/kg/dag och för kanin 50 mg/kg/dag, med en marginal till exponeringen vid maximal rekommenderad humandos på 1,14 gånger respektive 1,10 gånger.

I en peri-postnatal studie på råttor observerades lägre vikt hos avkomman, en liten fördröjning i utvecklingen före avvänjning och minskad motorisk aktivitet för några hanar under mognadsfasen i F1-generationen. Inga abnormiteter sågs hos ungar som avlivades på dag 4 efter förlossningen, med undantag för bakbensskador (tassrotation och/eller svullen tass), vilka registrerades hos 2 ungar från olika kullar i F2-generationen vid 500 mg/kg/dag. NOAEL för F1-generationen var 125 mg/kg/dag och för maternell toxicitet och F2-utveckling 250 mg/kg/dag, med en marginal till exponeringen vid maximal rekommenderad humandos på 0,68 gånger respektive 1,14 gånger.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-arginin

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller lösningar förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Det finns en fysikalisk-kemisk inkompatibilitet med följande antibiotika: metronidazol, vankomycin, gentamicin, tobramycinsulfat och netilmicinsulfat. Om samtidig behandling är indicerad måste sådana läkemedel administreras separat.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning

Den rekonstituerade injektionsflaskan ska omedelbart spädas ytterligare.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 6 timmar vid 2 °C till 8 °C, följt av 2 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/rekonstitution/spädning utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden under användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska (typ I klart glas) med propp (bromobutylgummi) och snäpplock.

Förpackningsstorlek om 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är avsett för intravenös infusion och varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Aseptisk teknik måste följas vid beredning av infusionslösningen.

Beredning av doser

Cefepim-enmetazobaktam är kompatibelt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning och en kombination av glukos injektionsvätska, lösning och natriumklorid injektionsvätska, lösning (innehållande 25 mg/ml (2,5 %) glukos och 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumklorid).

EXBLIFEP tillhandahålls som ett torrt pulver i en endosflaska som måste beredas och spädas ytterligare före intravenös infusion enligt beskrivningen nedan.

För att förbereda den erforderliga dosen för intravenös infusion ska injektionsflaskan rekonstitueras enligt **tabell 3** nedan:

1. Dra upp 10 ml från en 250 ml infusionspåse (kompatibel injektionsvätska, lösning) och bered injektionsflaskan med cefepim-enmetazobaktam.

2. Blanda försiktigt för att lösa upp innehållet. Den beredda lösningen av cefepim-enmetazobaktam kommer att ha en cefepimkoncentration på cirka 0,20 g/ml och en enmetazobaktamkoncentration på cirka 0,05 g/ml. Den slutliga volymen är cirka 10 ml.

OBSERVERA: DEN REKONSTITUERADE LÖSNINGEN ÄR INTE AVSEDD FÖR DIREKT INJEKTION.

Den rekonstituerade lösningen måste **omedelbart** spädas ytterligare i en 250 ml infusionspåse (kompatibel injektionsvätska, lösning) före intravenös infusion. För att späda den rekonstituerade lösningen, dra upp hela eller delar av innehållet i den rekonstituerade injektionsflaskan och för in det i infusionspåsen igen enligt **tabell 3** nedan.

3. Den intravenösa infusionen av den utspädda lösningen måste slutföras inom 8 timmar, om den har förvarats kyld (dvs. kylts vid 2 °C till 8 °C under mindre än 6 timmar, innan den fått anta rumstemperatur och därefter administrerats vid rumstemperatur under 2 eller 4 timmar).

Tabell 3: Beredning av cefepim-enmetazobaktamdoser

Cefepim/enmetazobaktamdos	Antal injektionsflaskor som ska rekonstitueras	Volym att dra upp från varje rekonstituerad injektionsflaska för ytterligare spädning	Infusionspåsens slutliga volym
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Hela innehållet (cirka 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (kassera oanvänd mängd)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (kassera oanvänd mängd)	242,5 ml

Inspektera injektionsflaskan före användning. Den får endast användas om lösningen är fri från partiklar. Använd endast klara lösningar.

Liksom andra cefalosporiner kan cefepim-enmetazobaktamlösningar utveckla en gul till bärnstensfärgad färg, beroende på förvaringsförhållandena. Detta har dock ingen negativ inverkan på läkemedlets effekt.

Den beredda lösningen ska administreras via intravenös infusion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1794/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten;
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
cefepim/enmetazobaktam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller cefepimdihydrokloridmonohydrat motsvarande 2 g cefepim och 0,5 g enmetazobaktam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-arginin.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning efter beredning och spädning.

Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1794/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motiveringen för att inte inkludera punktskrift har godtagits.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver till koncentrat
cefepim/enmetazobaktam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller cefepimdihydrokloridmonohydrat motsvarande 2 g cefepim och 0,5 g enmetazobaktam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-arginin.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För IV-användning efter beredning och spädning.

Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Advanz Pharma Limited
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1794/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motiveringen för att inte inkludera punktskrift har godtagits.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning cefepim/enmetazobaktam

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad EXBLIFEP är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder EXBLIFEP
3. Hur du använder EXBLIFEP
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EXBLIFEP ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad EXBLIFEP är och vad det används för

Exblifep är ett antibiotikum. Det innehåller två aktiva substanser:

- cefepim, som tillhör en grupp antibiotika som kallas fjärde generationens cefalosporiner och kan döda vissa bakterier;
- enmetazobaktam, som blockerar verkan av enzymer som kallas betalaktamaser. Dessa enzymer gör bakterier resistenta mot cefepim genom att bryta ner antibiotikan innan den kan verka. Genom att blockera verkan av betalaktamaser gör enmetazobaktam att cefepim kan döda bakterier mer effektivt.

Exblifep används till vuxna för att behandla:

- komplicerade (svåra) infektioner i urinvägarna (urinblåsa och njurar)
- vissa typer av lunginflammation (infektion i lungorna) som uppstår under sjukhusvistelse

Exblifep används också för att behandla bakteriemi (förekomst av bakterier i blodet) på grund av, eller sannolikt på grund av, någon av ovanstående infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder EXBLIFEP

Använd inte EXBLIFEP

- om du är allergisk mot cefepim, enmetazobaktam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot cefalosporiner, som är antibiotika som används för att behandla många olika infektioner.
- om du har haft en kraftig allergisk reaktion (t.ex. kraftig hudavlossning, svullnad av ansikte, händer, fötter, läppar, tunga eller svalg, eller svårigheter att svälja eller andas) mot så kallade betalaktamantibiotika (antibiotika som penicilliner, karbapenemer eller monobaktamer).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal **innan** du använder Exblifep om:

- du är allergisk mot cefalosporiner, penicilliner eller andra antibiotika (se ”Använd inte Exblifep”)
- du har eller har haft astma eller är benägen att få allergiska reaktioner. Din läkare kommer att kontrollera om det finns tecken på allergi första gången du får detta läkemedel (se avsnitt 4).
- du har problem med njurarna. Din läkare kan behöva ändra dosen av detta läkemedel.
- du har några inplanerade blod- eller urintester. Detta läkemedel kan förändra resultaten av vissa tester (se avsnitt 4).

Tala med läkare eller apotekspersonal **medan** du använder Exblifep om:

- du utvecklar svår och ihållande diarré under eller direkt efter behandlingen. Detta kan vara ett tecken på en inflammation i tjocktarmen och behöver akut medicinsk behandling.
- du misstänker att du har utvecklat en ny infektion under långvarig användning av Exblifep. Detta kan orsakas av mikroorganismer som är okänsliga för cefepim. Det kan kräva att Exblifep-behandlingen avbryts.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn under 18 år eftersom det inte finns tillräckligt med information om dess användning i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och EXBLIFEP

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare om du använder följande:

- andra antibiotika, särskilt aminoglykosider (som gentamicin) eller vätskedrivande (diuretika, såsom furosemid). Om du använder dessa läkemedel bör din njurfunktion kontrolleras.
- läkemedel som används för att förhindra att ditt blod koagulerar (kumarinantikoagulantia, såsom warfarin). Effekten av dessa läkemedel kan bli större när du tar Exblifep.
- vissa typer av antibiotika (bakteriostatiska antibiotika). Dessa kan påverka hur väl Exblifep fungerar.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Din läkare kommer att avgöra om du ska få Exblifep under graviditet.

Exblifep kan passera över i bröstmjölk. Om du ammar kommer din läkare att ge dig råd om huruvida du ska sluta amma eller avstå från Exblifep-behandling. Läkaren tar hänsyn till fördelarna med amning för ditt barn och fördelarna med behandlingen för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka yrsel, vilket kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Kör inte bil och använd inte maskiner förrän du inte längre känner dig yr.

3. Hur du använder EXBLIFEP

Din läkare eller annan sjukvårdspersonal kommer att ge dig detta läkemedel som en infusion (dropp) i en ven (direkt in i blodomloppet). Beroende på vilken typ av infektion du har och din njurfunktion kommer infusionen att ges under två eller fyra timmar.

Den rekommenderade dosen är en injektionsflaska (2 g cefepim och 0,5 g enmetazobaktam) var 8:e timme.

Behandlingen varar normalt mellan 7 och 14 dagar, beroende på infektionens svårighetsgrad och lokalisering och på hur din kropp reagerar på behandlingen.

Om du har njurproblem kan din läkare behöva minska dosen eller ändra hur ofta Exblifep ges till dig (se avsnitt 2: Varningar och försiktighet).

Om du har använt för stor mängd av EXBLIFEP

Eftersom denna produkt ges av en läkare eller annan sjukvårdspersonal är det osannolikt att du kommer att få för mycket Exblifep. Meddela dock din läkare eller sjuksköterska omedelbart om du upplever några problem.

Om du har glömt att använda EXBLIFEP

Om du tror att du inte har fått en dos av Exblifep, berätta det omedelbart för din läkare eller annan vårdpersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast om för läkare om du upplever följande biverkningar, eftersom du kan behöva akut medicinsk behandling:

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- anafylaktisk (allergisk) reaktion och angioödem. Detta kan vara livshotande. Tecken och symtom kan vara en plötslig svullnad av läppar, ansikte, hals eller tunga, kraftigt hudutslag samt svälj- eller andningsproblem.

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Extremt intensiva och allvarliga hudreaktioner. Hudbiverkningar kan uppträda som utslag med eller utan blåsor. Hudirritation, sår eller svullnad i mun, svalg, ögon, näsa och runt könsorganen samt feber och influensaliknande symtom kan förekomma. Hudutslagen kan utvecklas till allvarliga utbredda hudskador (hudavlossning av överhuden och ytliga slemhinnor) med livshotande följder.

Övriga biverkningar

Andra biverkningar som kan uppstå efter Exblifep-behandling inkluderar de som anges nedan

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

Biverkning som ses i blodprov:

- positivt Coombs-test (ett blodprov som testar för antikroppar som angriper kroppens röda blodkroppar)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- flebit på infusionsstället (inflammation vid infusionsstället som orsakar smärta, svullnad och rodnad längs en ven)
- reaktion, smärta och inflammation vid infusionsstället
- diarré
- hudutslag
- huvudvärk

Biverkningar som ses i blodprover:

- ökade leverenzymnivåer i blodet
- ökade nivåer av bilirubin (ett ämne som produceras av levern) i blodet
- ökade nivåer av amylas (ett enzym som hjälper kroppen att bryta ned kolhydrater) i blodet

- ökade nivåer av lipas (ett enzym som hjälper kroppen att bryta ned fett) i blodet
- ökade nivåer av laktatdehydrogenas (en markör som indikerar cell- och vävnadsskada i kroppen) i blodet
- förändringar i antalet vita blodkroppar (*eosinofli*)
- låga nivåer av röda blodkroppar (*anemi*)
- fördröjd blodkoagulering (längre tid för blodet att koagulera)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- *Clostridioides difficile*-associerad diarré (CDAD), smärtsam, svår diarré orsakad av en bakterie som heter *Clostridioides difficile*
- svampinfektion i munnen
- vaginal infektion
- inflammation i tjocktarmen som orsakar diarré, vanligen med blod och slem
- yrsel, illamående, kräkningar
- hudrodnad, nässelutslag, klåda
- feber
- inflammation vid infusionsstället

Biverkningar som ses i blodprover:

- låga nivåer av vissa blodkroppar (*leukopeni, neutropeni, trombocytopeni*)
- ökade nivåer av urea och kreatinin (indikerar nedsatt njurfunktion) i blodet

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- andnöd
- buksmärta, förstoppning
- svampinfektion
- krampanfall
- förvrängning av smaksinnet
- känsla av stickningar eller domningar i huden
- klåda i och runt slidområdet
- allergisk dermatit
- frossa
- vidgning av blodkärl i kroppen

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- koma
- sänkt medvetandenivå
- encefalopati (en hjärnstörning orsakad av ett skadligt ämne eller av en infektion)
- påverkad medvetandegrad
- muskelryckningar
- förvirring, hallucinationer
- falskt positiva uringlukostester
- njurproblem (njursvikt, andra strukturella förändringar eller nedsatt funktion)
- blödning
- erythema multiforme (hudutslag som kan bilda blåsor, ser ut som små måltavlor med en mörk fläck i mitten, omgiven av ett blekare område med en mörk ring runt kanten).

Biverkningar som ses i blodprover:

- mycket låga nivåer av granulocyter, en typ av vita blodkroppar (*agranulocytos*)
- röda blodkroppar förstörs för snabbt (*hemolytisk anemi*)
- låga nivåer av röda blodkroppar orsakade av benmärgens oförmåga att bilda tillräckligt många nya celler (*aplastisk anemi*)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur EXBLIFEP ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och vialen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Öppnade injektionsflaskor: Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen för att skydda mot ljus.

Efter beredning och spädning: Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 6 timmar före användning.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är cefepim och enmetazobaktam.
- Varje injektionsflaska innehåller cefepimdihydrokloridmonohydrat motsvarande 2 g cefepim och 0,5 g enmetazobaktam.
- Övrigt innehållsämne är L-arginin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Exblifep är ett vitt till gulaktigt pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat). Det levereras i en 20 ml glasflaska med en propp av bromobutylgummi och ett snäpplock.

Förpackningsstorlek om 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning av lösning

Detta läkemedel är avsett för intravenös infusion och varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Aseptisk teknik måste följas vid beredning av infusionslösningen.

Beredning av doser

Cefepim-enmetazobaktam är kompatibelt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning och en kombination av glukos injektionsvätska, lösning och natriumklorid injektionsvätska, lösning (innehållande 25 mg/ml (2,5 %) glukos och 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumklorid).

Exblifep tillhandahålls som ett torrt pulver i en endosflaska som måste beredas och spädas ytterligare före intravenös infusion enligt beskrivningen nedan.

För att förbereda den erforderliga dosen för intravenös infusion, rekonstituera injektionsflaskan enligt **tabell 1** nedan:

1. Dra upp 10 ml från en 250 ml infusionspåse (kompatibel injektionsvätska, lösning) och bered injektionsflaskan med cefepim-enmetazobaktam.
2. Blanda försiktigt för att lösa upp innehållet. Den beredda lösningen av cefepim-enmetazobaktam kommer att ha en cefepimkoncentration på cirka 0,20 g/ml och en enmetazobaktamkoncentration på cirka 0,05 g/ml. Den slutliga volymen är cirka 10 ml.
OBSERVERA: DEN REKONSTITUERADE LÖSNINGEN ÄR INTE AVSEDD FÖR DIREKT INJEKTION.

Den rekonstituerade lösningen måste **omedelbart** spädas ytterligare i en 250 ml infusionspåse (kompatibel injektionsvätska, lösning) före intravenös infusion. För att späda den rekonstituerade lösningen, dra upp hela eller delar av innehållet i den rekonstituerade injektionsflaskan och för in det i infusionspåsen igen enligt **tabell 1** nedan.

3. Den intravenösa infusionen av den utspädda lösningen måste slutföras inom 8 timmar, om den har förvarats kyld (dvs. kylts vid 2 °C till 8 °C under mindre än 6 timmar, innan den fått anta rumstemperatur och därefter administrerats vid rumstemperatur under 2 eller 4 timmar).

Tabell 1: Beredning av cefepim-enmetazobaktamdoser

Cefepim/enmetazobaktam-dos	Antal injektionsflaskor som ska rekonstitueras	Volym att dra upp från varje rekonstituerad injektionsflaska för ytterligare spädning	Infusionspåsens slutliga volym
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Hela innehållet (cirka 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (kassera oanvänd mängd)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (kassera oanvänd mängd)	242,5 ml

Inspektera injektionsflaskan före användning. Den får endast användas om lösningen är fri från partiklar. Använd endast klara lösningar.

Liksom andra cefalosporiner kan cefepim-enmetazobaktamlösningar utveckla en gul till bärnstensfärgad färg, beroende på förvaringsförhållandena. Detta har dock ingen negativ inverkan på läkemedlets effekt.

Den beredda lösningen ska administreras via intravenös infusion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.