

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder cefepimdihydrochloridmonohydrat svarende til 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til gulligt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EXBLIFEP er indiceret til behandling af nedenstående infektioner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Komplexeret urinvejsinfektion (cUTI), herunder pyelonefritis
- Hospitalserhvervet pneumoni (HAP), herunder respiratorassocieret pneumoni (VAP)

Behandling af patienter med bakteræmi, der optræder i forbindelse med, eller som formodes at være forbundet med en af ovennævnte infektioner.

De officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler skal tages i betragtning.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Ved komplekseret urinvejsinfektion (cUTI), herunder pyelonefritis, er den anbefalede dosis til patienter med normal nyrefunktion 2 g/0,5 g cefepim/enmetazobactam hver 8. time administreret som en intravenøs infusion over 2 timer.

Hos patienter med øget renal clearance (eGFR > 150 ml/min) anbefales det at forlænge infusionstiden til 4 timer (se pkt. 5.2).

Ved hospitalserhvervet pneumoni (HAP), herunder respiratorassocieret pneumoni (VAP), er den anbefalede dosis til patienter med normal nyrefunktion 2 g/0,5 g cefepim/enmetazobactam hver 8. time administreret som en intravenøs infusion over 4 timer.

Behandlingsvarigheden er typisk 7 til 10 dage. Generelt bør behandlingen ikke vare mindre end 7 dage og ikke længere end 14 dage. Hos patienter med bakteræmi kan det være nødvendigt at behandle i op til 14 dage.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering, baseret på alder alene, er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering tilrådes hos patienter med nedsat nyrefunktion og en estimeret absolut glomerulær filtreringshastighed (eGFR) på mindre end 60 ml/min (se pkt. 5.2). Den anbefalede dosis til patienter med varierende grader af nyrefunktion fremgår af tabel 1.

Patienter, der får kontinuerlig dialysebehandling (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT), har behov for en højere dosis end patienter i hæmodialyse. For patienter, der får kontinuerlig dialysebehandling, skal dosis justeres i forhold til CRRT-clearance (CL_{CRRT} i ml/min).

Hos patienter med varierende nyrefunktion skal serumkreatininkoncentrationen og eGFR kontrolleres mindst én gang dagligt, og EXBLIFEP-dosen skal justeres derefter.

Hos patienter med hospitalserhvervet pneumoni (HAP), herunder respiratorassocieret pneumoni (VAP), skal infusionstiden være 4 timer uanset graden af nedsat nyrefunktion.

Tabel 1: Anbefalet dosis af EXBLIFEP til patienter med nedsat nyrefunktion

Absolut eGFR (ml/min)	Anbefalet dosisregime for EXBLIFEP (cefepim og enmetazobactam)	Dosisinterval
Mild (60 til < 90)	cefepim 2 g og enmetazobactam 0,5 g	Hver 8. time
Moderat (30 til < 60)	cefepim 1 g og enmetazobactam 0,25 g	Hver 8. time
Svær (15 til < 30)	cefepim 1 g og enmetazobactam 0,25 g	Hver 12. time
Nyresygdom i slutstadiet (< 15)	cefepim 1 g og enmetazobactam 0,25 g	Hver 24. time
Patienter med behov for hæmodialyse	cefepim 1 g and enmetazobactam 0,25 g som startdosis den første behandlingsdag og cefepim 0,5 g og enmetazobactam 0,125 g derefter (hver 24. time, men efter hæmodialysebehandlingen på hæmodialyседage).	Hver 24. time
Patienter i behandling med kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD)	cefepim 2 g og enmetazobactam 0,5 g	Hver 48. time

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

EXBLIFEPs sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

EXBLIFEP administreres via intravenøs infusion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for antibakterielle midler, der indeholder cefalosporin.
- Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, alvorlig hudreaktion) over for andre typer af beta-lactam antibakterica (f.eks. penicilliner, carbapenemer eller monobactamer).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om alvorlige og undertiden dødelige overfølsomhedsreaktioner med cefepim og cefepim-enmetazobactam (se pkt. 4.3 og 4.8).

Patienter, der har en anamnese med overfølsomhed over for andre beta-lactamantibiotika, kan også være overfølsomme over for cefepim-enmetazobactam. Det skal omhyggeligt undersøges, om patienten tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner over for beta-lactamantibiotika, inden behandling indledes (se pkt 4.3).

Cefepim skal administreres med forsigtighed til patienter, der har en anamnese med astma eller allergisk diatese.

Patienten skal overvåges nøje under den første administration. Hvis der opstår en allergisk reaktion, skal behandlingen straks seponeres, og de relevante akutforanstaltninger skal iværksættes.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering tilrådes hos patienter med nedsat nyrefunktion og en absolut eGFR på mindre end 60 ml/min (se pkt. 4.2).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er der rapporteret om reversibel encefalopati (bevidsthedsforstyrrelser, herunder konfusion, hallucinationer, stupor og koma), myoklonier, kramper (herunder nonkonvulsiv status epilepticus) og/eller nyresvigt i forbindelse med cefepim/enmetazobactam, i tilfælde hvor dosis ikke blev reduceret. I visse tilfælde er der rapporteret om neurotoksicitet hos patienter med nedsat nyrefunktion til trods for justering af dosis.

Nyrefunktionen skal overvåges nøje, hvis der administreres lægemidler med nefrotoksisk potentiale, som f.eks. aminoglykosider og potente diuretika, samtidig med cefepim-enmetazobactam.

Clostridioides difficile-associeret diarré (CDAD)

Der er rapporteret om CDAD ved brug af cefepim-enmetazobactam, og denne kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til dødelig colitis. Muligheden for CDAD skal overvejes hos patienter, der får diarré under eller efter administration af cefepim-enmetazobactam. Det skal overvejes at seponere behandlingen med cefepim-enmetazobactam og anvende understøttende behandling sammen med en specifik behandling rettet mod *C. difficile*. Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Resistente organismer

Anvendelse af cefepim-enmetazobactam kan resultere i overvækst af resistente organismer, hvilket kan kræve seponering af behandlingen eller andre nødvendige foranstaltninger.

Ældre

Dosisjustering baseret på alder er ikke nødvendig. Da ældre patienter er mere tilbøjelige til at have en nedsat nyrefunktion, skal dosis vælges med forsigtighed, og nyrefunktionen skal overvåges.

Begrænsninger i de kliniske data

Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni

Anvendelsen af cefepim-enmetazobactam til behandling af patienter med hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni, er vurderet ud fra erfaringer med cefepim alene samt farmakokinetiske-farmakodynamiske analyser for cefepim-enmetazobactam.

Begrænsninger i spektret af antibakteriel aktivitet

Cefepim har begrænset eller ingen virkning på hovedparten af grampositive og anaerobe organismer (se pkt. 4.2 og 5.1). Der skal anvendes yderligere antibakterielle midler ved kendskab til eller mistanke om, at disse patogener bidrager til den infektiøse proces.

Det hæmmende spektrum af enmetazobactam omfatter klasse A β -lactamaser med udvidet spektrum (extended spectrum β -lactamase, ESBL). Enmetazobactam er ikke en pålidelig hæmmer af klasse A carbapenemase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), og det hæmmer ikke klasse B, klasse C eller klasse D beta-lactamaser. Cefepim er generelt stabil over for hydrolyse forårsaget af klasse C AmpC- og klasse D OXA-48-enzymmer (se pkt. 5.1).

Interferens med serologiske test

Under behandling med cefepim-enmetazobactam kan der, i lighed med cefepim, forekomme et positivt resultat af en direkte eller indirekte Coombs test uden tegn på hæmolyse.

Cefalosporin-antibiotika kan generere en falsk positiv reaktion på glukose i urinen med kobberreduktionstest (Benedicts eller Fehlings opløsning eller med Clinitest-tabletter), men ikke med enzymbaserede test (glukoseoxidase) for glukosuri. Det anbefales derfor, at der anvendes glukosetest baseret på enzymatiske glukoseoxidase-reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med enmetazobactam. Baseret på *in vitro*-forsøg og under hensyntagen til eliminationsveje er det farmakokinetiske interaktionspotentiale for enmetazobactam imidlertid lavt.

Samtidig behandling med bakteriostatisk antibiotika kan interferere med virkningen af beta-lactam-antibiotika. Cefalosporin-antibiotika kan forstærke virkningen af coumarin-antikoagulantia, som det er set med cefepim.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af cefepim-enmetazobactam til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved relevant klinisk eksponering for enmetazobactam, men ingen tegn på teratogenicitet (se pkt. 5.3). Enmetazobactam bør kun anvendes under graviditet, hvis det er klart indiceret, og kun hvis fordelene for moderen opvejer risikoen for barnet.

Amning

Fysisk-kemiske data indikerer, at cefepim-enmetazobactam udskilles i human mælk, og det er blevet påvist, at cefepim-enmetazobactam udskilles i mælk fra rotter. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med cefepim-enmetazobactam seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Det er ikke udført studier af cefepims og enmetazobactams virkning på fertiliteten hos mennesker. Der er ikke set nedsat fertilitet hos han- og hunrotter behandlet med cefepim eller enmetazobactam (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EXBLIFEP påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Mulige bivirkninger som ændret bevidsthedstilstand, svimmelhed, konfusion eller hallucinationer kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger i fase 3-studiet var forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (4,8 %), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (3,5 %), diarré (2,9 %) og flebitis på infusionsstedet (1,9 %). *Clostridioides difficile* colitis, en alvorlig bivirkning, optrådte hos 0,2 % (1/516).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende bivirkninger er blevet indberettet med cefepim alene under kliniske studier eller overvågning efter markedsføring og/eller identificeret under fase 2- eller/og fase 3-studier med cefepim-enmetazobactam.

Bivirkningerne er klassificeret efter systemorganklasse, hyppighed og foretrukken term i henhold til MedDRA-konventionen. Hyppighed defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført med faldende sværhedsgrad.

Tabel 2. Bivirkningshyppighed efter systemorganklasse

Systemorganklasse	Hyppighed	Foretrukken MedDRA-term
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Ikke almindelig	<u><i>Clostridioides difficile</i>-associeret diarré (CDAD)</u> , oral candidiasis ^a , vaginal infektion
	Sjælden	Candidainfektion ^a
<i>Blod og lymfesystem</i>	Meget almindelig	Positiv Coombs test ^a
	Almindelig	Forlænget protrombintid ^a , forlænget partiel thromboplastintid ^a , anæmi ^a , eosinofili ^a

Systemorganklasse	Hypighed	Foretrukken MedDRA-term
	Ikke almindelig	Trombocytopeni, leukopeni ^a , neutropeni ^a
	Ikke kendt	Aplastisk anæmi ^b , hæmolytisk anæmi ^b , agranulocytose ^a
Immunsystemet	Sjælden	Anafylaktisk reaktion ^a , angioødem ^a , allergisk dermatitis
	Ikke kendt	Anafylaktisk shock ^a
Metabolisme og ernæring	Ikke kendt	Falsk positiv uringlukose ^a
Psykiske forstyrrelser	Ikke kendt	Konfusionstilstand ^a , hallucination ^a
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
	Sjælden	Konvulsion ^a , paræstesi ^a , dysgeusi
	Ikke kendt	Koma ^a , stupor ^a , encefalopati ^a , ændret bevidsthedstilstand ^a , myoklonus ^a
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Flebitis på infusionsstedet
	Sjælden	Vasodilatation ^a
	Ikke kendt	Hæmoragi ^b
Luftveje, thorax og mediastinum	Sjælden	Dyspnø ^a
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
	Ikke almindelig	Pseudomembranøs colitis, colitis, opkastning, kvalme
	Sjælden	Abdominalsmerter, obstipation
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet blodbilirubin Forhøjet alkalisk fosfatase
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Erytem, urticaria, pruritus
	Ikke kendt	Toksisk epidermal nekrolyse ^b , Stevens-Johnsons syndrom ^b , erythema multiforme ^b
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Forhøjet urinstof i blodet, forhøjet kreatinin i blodet
	Ikke kendt	Nyresvigt ^a , toksisk nefropati ^b
Det reproduktive system og mammae	Sjælden	Vulvovaginal pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Reaktion på infusionsstedet, smerter på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet
	Ikke almindelig	Pyreksi ^a , inflammation på infusionsstedet

Systemorganklasse	Hyppighed	Foretrukken MedDRA-term
	Sjælden	Kulderystelser ^a
<i>Undersøgelser</i>	Almindelig	Forhøjet amylase, forhøjet lipase, forhøjet laktatdehydrogenase

^a: Bivirkninger, der kun er rapporteret med cefepim alene.

^b: Bivirkninger, der generelt accepteres som værende typiske for andre lægemidler i klassen (klasseeffekter).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på overdosering omfatter encefalopati (bevidsthedsforstyrrelser, herunder konfusion, hallucinationer, stupor og koma), myoklonus og anfald (se pkt. 4.8).

Behandling

Utilsigtet overdosering er forekommet som følge af administration af store doser til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4)

I tilfælde af alvorlig overdosering, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, kan hæmodialyse bidrage til at fjerne cefepim og enmetazobactam fra kroppen. Peritonealdialyse er uden virkning (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre beta-lactam antibacterica, cephalosporiner, 4. Generation, ATC-kode: J01DE51

Virkningsmekanisme

Cefepim virker bactericidt ved at hæmme syntesen af peptidoglycan i cellevæggen som et resultat af binding til og hæmning af penicillin-bindende proteiner (PBP'er). Cefepim er generelt stabil over for hydrolyse af klasse C AmpC- og klasse D OXA-48-enzymmer.

Enmetazobactam er en penicillansyresulfon-beta-lactamasehæmmer, der er strukturelt beslægtet med penicillin. Enmetazobactam binder sig til β -lactamaser og forhindrer hydrolyse af cefepim. Det er aktivt imod klasse A ESBL'er. Enmetazobactam er ikke en pålidelig hæmmer af klasse A carbapenemase KPC, og det hæmmer ikke klasse B, klasse C eller klasse D beta-lactamaser.

Resistens

Bakterielle resistensmekanismer, der potentielt kan påvirke cefepim-enmetazobactam, omfatter muterede eller erhvervede PBP'er, nedsat ydre membranpermeabilitet for begge præparater, aktiv efflux af begge præparater og β -lactamaseenzymmer, der er refraktære over for hæmning af enmetazobactam samt i stand til at hydrolysere cefepim.

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre lægemidler

Der blev ikke påvist antagonisme i *in vitro*-lægemiddelkombinationsstudier med cefepim-enmetazobactam og azithromycin, aztreonam, clindamycin, daptomycin, doxycyclin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, metronidazol, trimethoprim-sulfamethoxazol eller vancomycin.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for cefepim-enmetazobactam og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Cefepims antimikrobielle aktivitet har vist sig at korrelere bedst med den procentdel af tid i doseringsintervallet, hvor koncentrationen af det frie aktive stof overstiger MIC for cefepim-enmetazobactam (% fT > MIC). For enmetazobactam er det farmakokinetiske/farmakodynamiske P(K-PD)-indeks den procentdel af tiden i doseringsintervallet, hvor koncentrationen af det frie aktive stof ligger over en tærskelkoncentration (% fT > C_T).

Klinisk virkning mod specifikke patogener

Virkingen er blevet påvist i kliniske studier med de patogener, der er anført under hver indikation, og som var modtagelige for cefepim-enmetazobactam *in vitro*.

Kompliceret urinvejsinfektion, herunder pyelonefritis

Gramnegative mikroorganismer:

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

Der er ikke påvist klinisk virkning mod følgende patogener, som er relevante for de godkendte indikationer. *In vitro*-studier har dog vist, at disse ville være modtagelige for cefepim og cefepim-enmetazobactam, i fravær af de erhvervede resistensmekanismer:

Gramnegative mikroorganismer:

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

Grampositive mikroorganismer:

- *Staphylococcus aureus* (kun methicillin-modtagelig)

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

- *Enterococcus* spp.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med EXBLIFEP i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af infektioner forårsaget af gramnegative organismer (i de specifikke indikationer ”behandling af kompliceret urinvejsinfektion (cUTI), herunder akut pyelonefritis”, ”behandling af hospitalserhvervet pneumoni (HAP), herunder respiratorassocieret pneumoni (VAP)” og ”behandling af patienter med bakteræmi, der optræder i forbindelse med, eller som formodes at være forbundet med en af ovennævnte infektioner”) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) blev vurderet på dag 1 og dag 7 efter intravenøs (i.v.) administration af 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam over 2 timer hver 8. time til patienter med cUTI. Værdierne var henholdsvis 87-100 mikrog/ml og 17-20 mikrog/ml for cefepim og enmetazobactam.

Der var ingen signifikant forskel i C_{max} og AUC mellem raske frivillige og cUTI-patienter i populations-PK-analysen.

Fordeling

Cefepim og enmetazobactam er velfordelt i kropsvæsker og -væv, herunder bronkieslimhinden. Baseret på populations-PK-analysen var det samlede distributionsvolumen 16,9 l for cefepim og 20,6 l for enmetazobactam.

Serumproteinbindingen af cefepim er ca. 20 % og er ikke afhængig af koncentrationen i serum. Serumproteinbindingen for enmetazobactam er ubetydelig.

Et studie af epitelvæsken (epithelial lining fluid, ELF) hos raske frivillige viste, at cefepim og enmetazobactam har en sammenlignelig lungepenetration på op til henholdsvis 73 % og 62 % 8 timer efter infusionsstart, med en biofordelingskoefficient fAUC (ELF/plasma) over hele 8 timers doseringsintervallet på 47 % for cefepim og 46 % for enmetazobactam.

Biotransformation

Cefepim metaboliseres i mindre grad. Den primære metabolit er N-methylpyrrolidin (NMP), som udgør ca. 7 % af den administrerede dosis.

Enmetazobactam metaboliseres minimalt i leveren.

Elimination

Både cefepim og enmetazobactam udskilles primært uændret via nyrerne.

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for cefepim 2 g og enmetazobactam 500 mg, administreret i kombination til cUTI-patienter, var henholdsvis 2,7 timer og 2,6 timer.

Urinudskillelsen af uændret cefepim udgør ca. 85 % af den administrerede dosis.

For enmetazobactam blev ca. 90 % af dosis udskilt uændret i urinen i løbet af en 24-timers periode. Gennemsnitlig renal clearance for enmetazobactam var 5,4 l/t, og gennemsnitlig samlet clearance var 8,1 l/t.

Der ses ingen akkumulering af cefepim eller enmetazobactam efter flere intravenøse infusioner administreret hver 8. time i 7 dage hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Linearitet/non-linearitet

Den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og arealet under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) for cefepim og enmetazobactam steg proportionalt med dosis i hele det undersøgte dosisinterval (1 gram til 2 gram for cefepim og 0,6 gram til 4 gram for enmetazobactam), når disse blev administreret som en enkelt intravenøs infusion.

Særlige populationer

Ældre

Cefepims farmakokinetik er blevet undersøgt hos ældre (i alderen 65 år og derover) mænd og kvinder. Sikkerhed og virkning hos ældre patienter var sammenlignelig med den hos voksne. Hos ældre patienter var eliminationshalveringstiden dog en anelse længere, og renal clearance var lidt lavere. Dosisjustering er nødvendig hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Populations-PK-analysen for enmetazobactam viste ikke nogen klinisk relevant ændring i PK-parametrene hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

For cefepim var AUC_{0inf} uden dosisjustering ca. 1,9 gange, 3 gange og 5 gange højere for forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, og den var ca. 12 gange højere for forsøgspersoner med ESRD, som var i dialyse før administration af cefepim-enmetazobactam, sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

For enmetazobactam var AUC_{0inf} uden dosisjustering ca. 1,8 gange, 3 gange og 5 gange højere for forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, og den var ca. 11 gange højere for forsøgspersoner med ESRD, som var i dialyse før administration af cefepim-enmetazobactam, sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

For at opretholde samme systemiske eksponering som hos personer med normal nyrefunktion, er dosisjustering nødvendig (se pkt. 4.2).

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid hos frivillige hæmodialysepatienter ($n = 6$) var efter dosering 23,8 timer og 16,5 timer for henholdsvis cefepim og enmetazobactam. Ved hæmodialyse skal dosis administreres umiddelbart efter dialysens afslutning (se pkt. 4.2). Hæmodialyse øgede systemisk clearance hos forsøgspersoner med ESRD, når dialysen blev udført efter dosering (clearance 2,1 l/t og 3,0 l/t for henholdsvis cefepim og enmetazobactam) sammenlignet de værdier, der blev opnået, når dialysen blev udført før dosering (clearance for henholdsvis cefepim og enmetazobactam 0,7 l/t og 0,8 l/t).

For cefepim var halveringstiden 19 timer ved kontinuerlig ambulat peritonealdialyse.

Øget renal udskillelse

Simuleringer ved hjælp af populations-PK-modellen viste, at patienter med supra-normal kreatininclearance (> 150 ml/min) havde et 28 % fald i systemisk eksponering sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (80-150 ml/min). I denne population anbefales det, på baggrund af farmakokinetiske/farmakodynamiske overvejelser, at forlænge infusionens varighed til 4 timer for at opretholde en passende systemisk eksponering (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ved administration af en enkeltdosis på 1 g var cefepims kinetik uændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

Enmetazobactam metaboliseres minimalt i leveren og har et lavt potentiale for ændret PK ved nedsat leverfunktion. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for cefepim-enmetazobactam er endnu ikke blevet evalueret hos patienter i alderen 0 til 18 år.

5.3. Non-kliniske sikkerhedsdata

Cefepim

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet. Der er ikke udført langtidsstudier med dyr med henblik på vurdering karcinogent potentiale.

Enmetazobactam

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med enmetazobactam.

Generel toksicitet

Der er observeret dosisafhængige leverfund i form af hepatocellulær ophobning af glykogen ledsaget af en forøgelse af levervægten hos rotter og enkeltcellet cystisk degeneration/nekrose og øget kolesterol- og leverenzymniveau hos hunde efter 28 dages intravenøs administration én gang dagligt af enmetazobactam alene.

Leverpåvirkningerne udløst af enmetazobactam ændredes eller forværredes ikke, når det blev givet sammen med cefepim. Efter op til 4 uger (hos rotter) og 13 uger (hos hunde) med én daglig intravenøs administration af enmetazobactam og cefepim blev der observeret tilsvarende leverpåvirkninger (mindst delvist reversible) ved 250/500 mg/kg/dag hos rotter (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) og ved 200/400 mg/kg/dag hos hunde (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Disse doser resulterer i en eksponeringsmargin, der er 0,86 gange større hos rotter og 2,8 gange større hos hunde sammenlignet med den anbefalede maksimale dosis hos mennesker (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Ved NOAEL på 125/250 mg/kg/dag hos rotter og 50/100 mg/kg/dag hos hunde var eksponeringen 0,57 gange og 0,71 gange højere end den anbefalede maksimale dosis til mennesker henholdsvis.

Reproduktionstoksicitet

I studier af reproduktionstoksicitet med enmetazobactam hos rotter og kaniner blev der konstateret forsinket ossifikation (lokaliseret til kraniet) hos både rotter og kaniner. Hos kaniner blev der registreret øget tab efter implantation, lavere gennemsnitlig fostervægt og skeletforandringer (sternum med sammenvoksede sternbrae). Disse virkninger blev observeret sammen med maternel toksicitet og ved klinisk relevante doser. NOAEL for rotter er således 250 mg/kg/dag og for kaniner 50 mg/kg/dag med en eksponering, der er henholdsvis 1,14 gange og 1,10 gange højere end den anbefalede maksimale dosis hos mennesker.

I en peri-postnatal studie med rotter blev der observeret lavere ungevægt, en lille forsinkelse i udviklingen før fravænnning og reduceret motorisk aktivitet hos enkelte hanner i modningsfasen i F1-generationen. Der blev ikke iagttaget abnormiteter hos afkommet, som blev aflivet på dag 4 *post partum*, med undtagelse af læsioner i bagbenene (fordrejet og/eller hævet pote), som blev registreret hos 2 unger fra forskellige kuld i F2-generationen ved 500 mg/kg/dag. NOAEL for F1-generationen var 125 mg/kg/dag og 250 mg/kg/dag for maternel toksicitet og F2-udvikling, med en

eksponering, der var henholdsvis 0,68 gange og 1,14 gange højere end den anbefalede maksimale dosis hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-arginin

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Der er fysisk-kemisk uforenelighed med følgende antibiotika: metronidazol, vancomycin, gentamicin, tobramycinsulfat og netilmicinsulfat. Hvis samtidig behandling er indiceret, skal disse lægemidler administreres separat.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstitution

Det rekonstituerede hætteglas skal fortyndes yderligere med det samme.

Efter fortynding

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet efter klargøring i højst 6 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C-8 °C), efterfulgt af opbevaring i 2 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml hætteglas (type I klart glas) med prop (bromobutylgummi) og flip-off-forsegling.

Pakninger med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er til intravenøs infusion, og de enkelte hætteglas er kun til engangsbrug.

Der skal anvendes aseptisk teknik under klargøring af infusionsopløsningen.

Klargøring af doser

Cefepim-enmetazobactam er kompatibel med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske, 5 % glucose-injektionsvæske og en kombination af glucose-injektionsvæske og natriumchlorid-injektionsvæske (indeholdende 2,5 % glucose og 0,45 % natriumchlorid).

EXBLIFEP leveres som et tørt pulver i et enkelt dosis-hætteglas, der skal rekonstitueres og fortyndes yderligere før intravenøs infusion som beskrevet nedenfor.

For at klargøre den nødvendige dosis til intravenøs infusion skal hætteglasset rekonstitueres som angivet i **tabel 3** nedenfor:

1. Træk 10 ml op fra en infusionspose med 250 ml (kompatibel injektionsvæske), og rekonstituer hætteglasset med cefepim-enmetazobactam.
2. Bland forsigtigt for at opløse pulveret. Den rekonstituerede cefepim-enmetazobactam-opløsning vil have en cefepimkoncentration på ca. 0,20 g/ml og en enmetazobactamkoncentration på ca. 0,05 g/ml. Det endelige volumen er ca. 10 ml.

FORSIGTIG: DEN REKONSTITUERED E OPLØSNING ER IKKE TIL DIREKTE INJEKTION.

Den rekonstituerede opløsning skal **omgående** fortyndes yderligere i en infusionspose med 250 ml (kompatibel injektionsvæske) før intravenøs infusion. For at fortynde den rekonstituerede opløsning trækkes hele eller en del af det rekonstituerede hætteglasindhold op og tilsættes infusionsposen igen i henhold til **tabel 3** nedenfor.

3. Intravenøs infusion af den fortyndede opløsning skal være afsluttet inden for 8 timer, hvis den opbevares på køl (dvs. ved 2 °C til 8 °C, hvor den har været nedkølet i mindre end 6 timer, før den får lov til at nå stuetemperatur og derefter administreres ved stuetemperatur over en periode på 2 eller 4 timer).

Tabel 3: Klargøring af cefepim-enmetazobactam-doser

Cefepim/enmetazobactam-dosis	Antal hætteglas, der skal rekonstitueres	Volumen, der skal trækkes op af hvert rekonstitueret hætteglas til yderligere fortynding	Infusionsposens endelige volumen
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Hele indholdet (ca. 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (kassér den ubrugte mængde)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (kassér den ubrugte mængde)	242,5 ml

Kontroller hætteglasset før brug. Hætteglasset må kun anvendes, hvis opløsningen er fri for partikler. Anvend kun klar opløsning.

I lighed med andre cefalosporiner kan cefepim-enmetazobactam-opløsninger, afhængigt af opbevaringsforholdene, udvikle en gul til ravgul farve. Dette har dog ingen negativ indflydelse på produktets virkning.

Den klargjorte opløsning skal administreres via intravenøs infusion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1794/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
cefepim/enmetazobactam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder cefepim-dihydrochloridmonohydrat svarende til 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-arginin.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1794/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder cefepim-dihydrochloridmonohydrat svarende til 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-arginin.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til i.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Advanz Pharma Limited
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1794/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning cefepim/enmetazobactam

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Øversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få EXBLIFEP
3. Sådan får du EXBLIFEP
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

EXBLIFEP er et antibiotikum. Det indeholder to aktive stoffer:

- Cefepim, som tilhører en gruppe af antibiotika, der kaldes fjerdegenerations-cefalosporiner, og som kan dræbe visse bakterier.
- Enmetazobactam, som blokerer virkningen af de enzymer, der kaldes beta-lactamaser. Disse enzymer gør bakterierne resistente over for cefepim ved at nedbryde antibiotikummet, før det når at virke. Ved at blokere virkningen af beta-lactamaser gør enmetazobactam cefepim mere effektiv i at dræbe bakterier.

EXBLIFEP anvendes hos voksne til behandling af:

- komplicerede (alvorlige) urinvejsinfektioner (blære og nyrer)
- visse former for pneumoni (infektion i lungerne), der opstår under et hospitalsophold

EXBLIFEP anvendes også til behandling af bakteriæmi (tilstedeværelse af bakterier i blodet) som følge af, eller sandsynligvis som følge af, en af ovennævnte infektioner.

2. Det skal du vide, før du begynder at få EXBLIFEP

Få ikke EXBLIFEP

- hvis du er allergisk over for cefepim, enmetazobactam eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6)
- hvis du er allergisk over for cephalosporiner, som er antibiotika, der bruges til at behandle en lang række infektioner
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion (f.eks. alvorlig hudafskalning, hævelse af ansigt, hænder, fødder, læber, tunge eller hals eller synke- eller vejrtrækningsbesvær) overfor såkaldte beta-lactam-antibiotika (antibiotika som penicilliner, carbapenemer eller monobactamer).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, **før** du får EXBLIFEP:

- hvis du er allergisk over for cefalosporiner, penicilliner eller andre antibiotika (se ”Brug ikke EXBLIFEP”)
- hvis du har eller har haft astma eller er følsom over for allergiske reaktioner. Lægen vil undersøge, om der er tegn på allergi, første gang du får dette lægemiddel (se afsnit 4).
- hvis du har problemer med nyrene. Lægen kan skønne det nødvendigt at ændre dosen af dette lægemiddel.
- hvis du skal have taget blod- eller urinprøver i den nærmeste fremtid. Dette lægemiddel kan påvirke resultaterne af visse tests (se afsnit 4).

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, **mens** du får EXBLIFEP:

- hvis du får alvorlig og vedvarende diarré under behandlingen. Dette kan være tegn på betændelse i tyktarmen, hvilket skal behandles med det samme.
- hvis du har mistanke om, at du har fået en ny infektion under længerevarende brug af EXBLIFEP. Dette kan være forårsaget af mikroorganismer, som er modstandsdygtige over for cefepim, og en afbrydelse af behandlingen med EXBLIFEP kan være nødvendig.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke gives til børn under 18 år, da der ikke foreligger tilstrækkelig information om dets anvendelse hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med EXBLIFEP

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen hvis du bruger:

- andre antibiotika, især aminoglykosider (såsom gentamicin) eller vanddrivende midler (diuretika, såsom furosemid). Hvis du bruger disse lægemidler, skal din nyrefunktion overvåges.
- lægemidler, der anvendes til at forhindre blodet i at størkne (coumarin-antikoagulanter, såsom warfarin). Deres virkning kan blive forstærket, når du får EXBLIFEP.
- visse typer antibiotika (bakteriostatiske antibiotika). Disse kan påvirke, hvor godt EXBLIFEP virker.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Lægen vil oplyse dig om, hvorvidt du må få EXBLIFEP under graviditeten.

EXBLIFEP udskilles i human mælk, Hvis du ammer vil lægen afgøre om amning eller behandling med EXBLIFEP skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan få dig til at føle dig svimmel, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner. Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, så længe du føler dig svimmel.

3. Sådan får du EXBLIFEP

Lægen eller andre sundhedspersoner vil give dig dette lægemiddel som infusion (drop) i en vene (direkte ind i blodbanen). Afhængigt af hvilken type infektion, du har, og din nyrefunktion, vil infusionen blive givet i løbet af to eller fire timer.

Den anbefalede dosis er ét hætteglas (2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam) hver 8. time.

Behandlingens varighed er typisk mellem 7 og 14 dage, afhængigt af infektionens sværhedsgrad og placering, og af hvordan din krop reagerer på behandlingen.

Hvis du har nyreproblemer, kan lægen beslutte at nedsætte din dosis eller ændre, hvor ofte du får EXBLIFEP (se afsnit 2: Advarsler og forsigtighedsregler).

Hvis du har fået for meget EXBLIFEP

Da dette produkt administreres af en læge eller anden sundhedsperson, er det usandsynligt, at du får for meget EXBLIFEP. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at få EXBLIFEP

Fortæl det straks til lægen eller en anden sundhedsperson, hvis du tror, at du har fået en dosis EXBLIFEP for lidt.

Hvis du har flere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du oplever følgende bivirkninger, skal du straks fortælle det til lægen, da du kan have brug for akut lægebehandling:

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- anafylaktisk (allergisk) reaktion og angioødem. Dette kan være livstruende. Tegn og symptomer kan være en pludselig hævelse af læber, ansigt, hals eller tunge, et alvorligt udslæt og synke- eller vejrtrækningsproblemer.

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Meget intense og alvorlige hudreaktioner. Bivirkningen på huden kan vise sig som udslæt med eller uden blærer. Hudirritation, sår eller hævelse i mund, hals, øjne, næse og omkring kønsdelene, og der kan forekomme feber og influenzalignende symptomer. Hududslættet kan udvikle sig til alvorlige udbredte hudskader (afskalning af overhuden og overfladiske slimhinder), som kan have livstruende konsekvenser.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger, der kan opstå efter behandling med EXBLIFEP, omfatter dem, der er anført nedenfor

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

Bivirkninger, der identificeres via blodprøver:

- positiv Coombs test (en test, der kontrollerer for tilstedeværelse af antistoffer, som angriber kroppens røde blodlegemer).

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- flebitis på infusionsstedet (betændelse på infusionsstedet, der forårsager smerte, hævelse og rødme langs en vene)
- reaktioner, smerte og betændelse på infusionsstedet
- diarré
- hududslæt
- hovedpine.

Bivirkninger, der identificeres via blodprøver:

- forhøjet koncentration af leverenzymmer i blodet
- forhøjet koncentration af bilirubin (et stof, der produceres af leveren) i blodet

- forhøjet koncentration af amylase (et enzym, der hjælper kroppen med at fordøje kulhydrater) i blodet
- forhøjet koncentration af lipase (et enzym, der hjælper kroppen med at fordøje fedt) i blodet
- forhøjet koncentration af laktatdehydrogenase (en markør, der indikerer celle- og vævsskade i kroppen) i blodet
- ændringer i antallet af hvide blodlegemer (eosinofili)
- lav koncentration af røde blodlegemer (anæmi)
- forsinket blodkoagulation (længere tid til blodet størkner).

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- *Clostridioides difficile*-associeret diarré (CDAD), smertefuld, voldsom diarré forårsaget af en bakterie kaldet *Clostridioides difficile*
- svampeinfektion i munden
- vaginal infektion
- betændelse i tyktarmen, der forårsager diarré, typisk med blod og slim
- svimmelhed, kvalme, opkastning
- rødme i huden, nældefeber, kløe
- feber
- betændelse på infusionsstedet.

Bivirkninger, der identificeres via blodprøver:

- lav koncentration af bestemte blodceller (leukopeni, neutropeni, trombocytopeni)
- forhøjet koncentration af urinstof og kreatinin (tegn på nedsat nyrefunktion) i blodet.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- stakåndethed
- mavesmerter, forstoppelse
- svampeinfektion
- konvulsion (anfald)
- forstyrrelse af smagssansen
- en stikkende, prikkende eller følelsesløs fornemmelse i huden
- kløe i vagina og i det omkringliggende område
- allergisk dermatitis
- kulderystelser
- udvidelse af blodkar i kroppen.

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- koma
- nedsat bevidsthed
- encefalopati (en hjernelidelse forårsaget af et skadeligt stof eller en infektion)
- ændret bevidsthedstilstand
- muskelsammentrækninger
- forvirring, hallucinationer
- falsk positiv glukosetest i urin
- nyreproblemer (svigt eller andre strukturelle ændringer eller dysfunktion)
- blødning
- erythema multiforme (hududslæt, som kan give blærer, og som ligner små skydeskiver (en mørk plet i midten omgivet af et lysere område, med en mørk ring rundt om kanten).

Bivirkninger, der identificeres via blodprøver:

- meget lav koncentration af granulocytter, en type hvide blodlegemer (agranulocytose)
- øget destruktion af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi)
- lav koncentration af røde blodlegemer på grund af nedsat dannelse af nye celler i knoglemarven (*aplastisk anæmi*).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på hætteglasset efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas: Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution og fortynding: Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C) i højst 6 timer før brug.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes umiddelbart efter rekonstitution.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EXBLIFEP indeholder

- Aktive stoffer: cefepim og enmetazobactam.
- Hvert hætteglas indeholder cefepimdihydrochloridmonohydrat svarende til 2 g cefepim og 0,5 g enmetazobactam.
- Øvrige indholdsstoffer: L-arginin.

Udseende og pakningsstørrelser

EXBLIFEP er et hvidt til gulligt pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat), der leveres i et 20 ml glashætteglas med en bromobutylgummiprop og flip-off-forsegling.

Pakninger med 10 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Klargøring af opløsning

Dette lægemiddel er til intravenøs infusion, og de enkelte hætteglas er kun til engangsbrug.

Der skal anvendes aseptisk teknik under klargøring af infusionsopløsningen.

Klargøring af doser

Cefepim-enmetazobactam er kompatibel med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske, 5 % glucose-injektionsvæske og en kombination af glucose-injektionsvæske og natriumchlorid-injektionsvæske (indeholdende 2,5 % glucose og 0,45 % natriumchlorid).

EXBLIFEP leveres som et tørt pulver i et enkelt dosis-hætteglas, der skal rekonstitueres og fortyndes yderligere før intravenøs infusion som beskrevet nedenfor.

For at klargøre den nødvendige dosis til intravenøs infusion skal hætteglasset rekonstitueres som angivet i **tabel 1** nedenfor:

1. Træk 10 ml op fra en infusionspose med 250 ml (kompatibel injektionsvæske), og rekonstituer hætteglasset med cefepim-enmetazobactam.
2. Bland forsigtigt for at opløse pulveret. Den rekonstituerede cefepim-enmetazobactam-opløsning vil have en cefepimkoncentration på ca. 0,20 g/ml og en enmetazobactamkoncentration på ca. 0,05 g/ml. Det endelige volumen er ca. 10 ml.

FORSIGTIG: DEN REKONSTITUERED E OPLØSNING ER IKKE TIL DIREKTE INJEKTION.

Den rekonstituerede opløsning skal **omgående** fortyndes yderligere i en infusionspose med 250 ml (kompatibel injektionsvæske) før intravenøs infusion. For at fortynde den rekonstituerede opløsning trækkes hele eller en del af det rekonstituerede hætteglasindhold op og tilsættes infusionsposen igen i henhold til **tabel 1** nedenfor.

3. Intravenøs infusion af den fortyndede opløsning skal være afsluttet inden for 8 timer, hvis den opbevares på køl (dvs. ved 2 °C til 8 °C, hvor den har været nedkølet i mindre end 6 timer, før den får lov til at nå stuetemperatur og derefter administreres ved stuetemperatur over en periode på 2 eller 4 timer).

Tabel 1: Klargøring af cefepim-enmetazobactam-doser

Cefepim/enmetazobactam-dosis	Antal hætteglas, der skal rekonstitueres	Volumen, der skal trækkes op af hvert rekonstitueret hætteglas til yderligere fortynding	Infusionsposens endelige volumen
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Hele indholdet (ca. 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (kassér den ubrugte mængde)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (kassér den ubrugte mængde)	242,5 ml

Kontroller hætteglasset før brug. Hætteglasset må kun anvendes, hvis opløsningen er fri for partikler. Anvend kun klar opløsning.

I lighed med andre cefalosporiner kan cefepim-enmetazobactam-opløsninger, afhængigt af opbevaringsforholdene, udvikle en gul til ravgul farve. Dette har dog ingen negativ indflydelse på produktets virkning.

Den klargjorte opløsning skal administreres via intravenøs infusion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.