

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2 g cefepima u obliku cefepimdiklorid hidrata i 0,5 g enmetazobaktama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do žućkasti prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

EXBLIFEP je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- kompliciranih infekcija mokraćnog sustava (engl. *complicated urinary tract infections*, cUTI), uključujući pijelonefritis
- bolničke pneumonije (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia*, VAP)

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja se javlja povezano, ili za koju se sumnja da se javlja povezano, s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

U slučaju kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis, preporučena doza za bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom je 2 g cefepima/0,5 g enmetazobaktama svakih 8 sati, primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 2 sata.

U bolesnika s povećanom vrijednosti bubrežnog klirensa (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR > 150 ml/min) preporučuje se produljiti primjenu infuzije na 4 sata (vidjeti dio 5.2).

U slučaju bolničke pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, preporučena doza za bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom je 2 g/0,5 g cefepima/enmetazobaktama svakih 8 sati, primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 4 sata.

Liječenje obično traje 7 do 10 dana. Primjena općenito ne bi smjela trajati manje od 7 ni više od 14 dana. U bolesnika s bakterijemijom može biti potrebno liječenje u trajanju do 14 dana.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu samo na temelju dobi (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega čija je apsolutna procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) manja od 60 ml/min preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Preporučena doza u bolesnika s različitim stupnjevima funkcije bubrega prikazana je u tablici 1.

Bolesnicima koji primaju kontinuiranu bubrežnu nadomjesnu terapiju (engl. *continuous renal replacement therapy*, CRRT) potrebna je veća doza nego bolesnicima na hemodijalizi. Bolesnicima koji primaju kontinuiranu bubrežnu nadomjesnu terapiju potrebno je prilagoditi dozu na temelju CRRT klirensa ( $CL_{CRRT}$  u ml/min).

U bolesnika s promjenjivom bubrežnom funkcijom potrebno je pratiti koncentracije kreatinina u serumu i eGFR najmanje jednom dnevno te sukladno tome prilagoditi dozu lijeka EXBLIFEP.

Za bolesnike s bolničkom pneumonijom, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, primjena infuzije treba trajati 4 sata bez obzira na status oštećenja funkcije bubrega.

**Tablica 1. Preporučena doza lijeka EXBLIFEP u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega**

<b>Apsolutni eGFR (ml/min)</b>	<b>Preporučeni režim doziranja lijeka EXBLIFEP (cefepim i enmetazobaktam)</b>	<b>Interval doziranja</b>
Blago oštećenje (60 – < 90)	2 g cefepima i 0,5 g enmetazobaktama	Svakih 8 sati
Umjereno oštećenje (30 – < 60)	1 g cefepima i 0,25 g enmetazobaktama	Svakih 8 sati
Teško oštećenje (15 – < 30)	1 g cefepima i 0,25 g enmetazobaktama	Svakih 12 sati
Završni stadij bolesti bubrega (< 15)	1 g cefepima i 0,25 g enmetazobaktama	Svaka 24 sata
Bolesnici kojima je potrebna hemodijaliza	udarna doza od 1 g cefepima i 0,25 g enmetazobaktama prvog dana liječenja, a nakon toga 0,5 g cefepima i 0,125 g enmetazobaktama (svaka 24 sata, a na dane hemodijalize nakon postupka hemodijalize)	Svaka 24 sata
Bolesnici koji primaju kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu	2 g cefepima i 0,5 g enmetazobaktama	Svakih 48 sati

### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

## Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

EXBLIFEP se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Za upute o rekonstituciji i razrijeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na bilo koji cefalosporinski antibakterijski lijek.
- Teška preosjetljivost (npr. anafilaktična reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskog antibakterijskog lijeka (npr. peniciline, karbapeneme ili monobaktame).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, ponekad i sa smrtnim ishodom, prijavljene su uz cefepim i cefepim/enmetazobaktam (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnici koji u anamnezi imaju preosjetljivost na druge beta-laktamske antibiotike mogu biti preosjetljivi i na cefepim/enmetazobaktam. Prije započinjanja liječenja, potrebno je pažljivo utvrditi da li je bolesnik prethodno imao reakcije preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike (vidjeti dio 4.3).

Cefepim/enmetazobaktam treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili alergijsku dijatezu.

Tijekom prve primjene bolesnika je potrebno pomno pratiti. Ako dođe do alergijske reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje i poduzeti odgovarajuće mjere hitne medicinske pomoći.

##### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega čija je apsolutna vrijednost eGFR manja od 60 ml/min potrebno je prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

Kod primjene cefepima/enmetazobaktama u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega čija doza nije smanjena, zabilježeni su reverzibilna encefalopatija (poremećaj svijesti uključujući konfuziju, halucinacije, stupor i komu), mioklonus, napadaji (uključujući nekonvulzivni epileptički status) i/ili zatajenje bubrega. U nekim je slučajevima unatoč prilagodbi doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega zabilježena neurotoksičnost.

Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega ako se istodobno s cefepimom/enmetazobaktamom primjenjuju lijekovi s nefrotoksičnim potencijalom kao što su aminoglikozidi i potentni diuretici.

##### Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Uz primjenu cefepima/enmetazobaktama prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile associated diarrhoea*, CDAD), koji se javlja u rasponu po težini od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. Važno je uzeti u obzir pojavu CDAD-a u bolesnika u kojih se javi proljev tijekom ili nakon primjene cefepima/enmetazobaktama. Potrebno je razmotriti prekid liječenja cefepimom/enmetazobaktamom i primjenu potpornih mjera zajedno sa specifičnim liječenjem za *C. difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

##### Neosjetljivi organizmi

Primjena cefepima/enmetazobaktama može rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih organizama, što može zahtijevati privremeni prekid liječenja ili druge odgovarajuće mjere.

## Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju dobi. Budući da je veća vjerojatnost da će stariji bolesnici imati smanjenu funkciju bubrega, potreban je oprez pri odabiru doze i praćenje funkcije bubrega.

## Ograničenja kliničkih podataka

*Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom*

Primjena cefepima/enmetazobaktama za liječenje bolesnika s bolničkom pneumonijom, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, temelji se na iskustvu samo s cefepimom te na farmakokinetičkim i farmakodinamičkim analizama za cefepim/enmetazobaktam.

## Ograničenja spektra antibakterijske aktivnosti

Cefepim ima malu aktivnost ili nema aktivnost protiv većine gram-pozitivnih organizama i anaeroba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Kada je potvrđeno ili se sumnja da ti patogeni pridonose razvoju infekcije, potrebno je primjenjivati dodatne antibakterijske lijekove.

Inhibitorni spektar enmetazobaktama uključuje beta-laktamaze proširenog spektra klase A. Enmetazobaktam ne inhibira pouzdano *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazu klase A i ne inhibira beta-laktamaze klase B, klase C ni klase D. Cefepim je općenito otporan na hidrolizu enzimima AmpC klase C i OXA-48 klase D (vidjeti dio 5.1).

## Interferencija sa serološkim testovima

Tijekom liječenja cefepimom/enmetazobaktamom može se razviti pozitivan izravan ili neizravan rezultat Coombsova testa bez dokaza hemolize, kao što je uočeno s cefepimom.

Cefalosporini mogu izazvati lažno pozitivnu reakciju na glukozu u mokraći u testovima redukcije bakra (s Benedictovom ili Fehlingovom otopinom ili s Clinitest tabletama), ali ne i u testovima na bazi enzima (glukoza-oksidadza) za glikozuriju. Stoga se preporučuje primjena testova za određivanje glukoze temeljenih na enzimskim reakcijama glukoza-oksidadze.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija s enmetazobaktamom.

Međutim, prema ispitivanjima *in vitro* te s obzirom na putove eliminacije, enmetazobaktam ima nizak potencijal za farmakokinetičke interakcije.

Istodobno liječenje s bakteriostatskim antibioticima može ometati djelovanje beta-laktamskih antibiotika. Cefalosporinski antibiotici mogu pojačati djelovanje kumarinskih antikoagulansa, što je uočeno s cefepimom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni cefepima/enmetazobaktama u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri relevantnoj kliničkoj izloženosti enmetazobaktamu, no bez znakova teratogenosti (vidjeti dio 5.3). Enmetazobaktam se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to jasno indicirano i ako je korist liječenja za majku veća od rizika za dijete.

## Dojenje

Fizikalno-kemijski podaci ukazuju da se cefepim/enmetazobaktam izlučuju u majčino mlijeko te je uočeno da se cefepim/enmetazobaktam izlučuju u mlijeko ženki štakora. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja cefepimom/enmetazobaktamom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

## Plodnost

Učinci cefepima i enmetazobaktama na plodnost u ljudi nisu ispitani. Nije uočen štetni učinak na plodnost mužjaka i ženki štakora koji su primili cefepim ili enmetazobaktam (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

EXBLIFEP umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Moguće nuspojave kao što su promijenjeno stanje svijesti, omaglica, konfuzija ili halucinacije mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 4.9).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave koje su se javile u ispitivanju faze 3 bile su povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (4,8 %), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (3,5 %), proljev (2,9 %) i flebitis na mjestu primjene infuzije (1,9 %). Ozbiljna nuspojava kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile* javila se u 0,2 % (1/516) ispitanika.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom kliničkih ispitivanja ili praćenja nakon stavljanja lijeka u promet samo za cefepim i/ili su utvrđene tijekom ispitivanja faze 2 i/ili 3 s cefepimom/enmetazobaktamom.

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i preporučenim pojmovima u skladu s MedDRA terminologijom. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 2. Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni pojam MedDRA
<b><i>Infekcije i infestacije</i></b>	Manje često	proljev uzrokovan bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> , oralna kandidijaza <sup>a</sup> , vaginalna infekcija
	Rijetko	infekcija kandidom <sup>a</sup>
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>	Vrlo često	pozitivni rezultat Coombsova testa <sup>a</sup>
	Često	produljeno protrombinsko vrijeme <sup>a</sup> , produljeno parcijalno tromboplastinsko vrijeme <sup>a</sup> , anemija <sup>a</sup> , eozinofilija <sup>a</sup>

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Preporučeni pojam MedDRA</b>
	Manje često	trombocitopenija, leukopenija <sup>a</sup> , neutropenija <sup>a</sup>
	Nepoznato	aplastična anemija <sup>b</sup> , hemolitična anemija <sup>b</sup> , agranulocitoza <sup>a</sup>
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>	Rijetko	anafilaktična reakcija <sup>a</sup> , angioedem <sup>a</sup> , alergijski dermatitis
	Nepoznato	anafilaktični šok <sup>a</sup>
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>	Nepoznato	lažno pozitivan rezultat određivanja glukoze u mokraći <sup>a</sup>
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>	Nepoznato	konfuzno stanje <sup>a</sup> , halucinacije <sup>a</sup>
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	Često	glavobolja
	Manje često	omaglica
	Rijetko	konvulzije <sup>a</sup> , parestezija <sup>a</sup> , disgeuzija
	Nepoznato	koma <sup>a</sup> , stupor <sup>a</sup> , encefalopatija <sup>a</sup> , promijenjeno stanje svijesti <sup>a</sup> , mioklonus <sup>a</sup>
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>	Često	flebitis na mjestu primjene infuzije
	Rijetko	vazodilatacija <sup>a</sup>
	Nepoznato	krvarenje <sup>b</sup>
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i></b>	Rijetko	dispneja <sup>a</sup>
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>	Često	proljev
	Manje često	pseudomembranozni kolitis, kolitis, povraćanje, mučnina
	Rijetko	bol u abdomenu, konstipacija
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>	Često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti alkalne fosfataze
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>	Često	osip
	Manje često	eritem, urtikarija, svrbež
	Nepoznato	toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> , Stevens- Johnsonov sindrom <sup>b</sup> , multififormni eritem <sup>b</sup>
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>	Manje često	povišene vrijednosti uree u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u krvi
	Nepoznato	zatajenje bubrega <sup>a</sup> , toksična nefropatija <sup>b</sup>
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i></b>	Rijetko	vulvovaginalni svrbež
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>	Često	reakcija na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene injekcije, upala na mjestu primjene injekcije

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni pojam MedDRA
	Manje često	pireksija <sup>a</sup> , upala na mjestu primjene infuzije
	Rijetko	zimica <sup>a</sup>
<b>Pretrage</b>	Često	povišene vrijednosti amilaze, povišene vrijednosti lipaze, povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze

<sup>a</sup>: Nuspojave prijavljene samo za cefepim.

<sup>b</sup>: Nuspojave za koje se općenito smatra da se mogu pripisati drugim spojevima iz iste skupine (učinci skupine).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

Simptomi predoziranja uključuju encefalopatiju (poremećaj svijesti uključujući konfuziju, halucinacije, stupor i komu), mioklonus i napadaje (vidjeti dio 4.8).

### Zbrinjavanje

Do slučajnog predoziranja došlo je kod primjene velikih doza u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U slučaju teškog predoziranja, osobito u bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega, hemodijaliza će pomoći u uklanjanju cefepima i enmetazobaktama iz tijela; peritonejska dijaliza nema nikakvu korist (vidjeti dio 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, drugi beta-laktamski antibakterijski lijekovi, cefalosporini četvrte generacije, ATK oznaka: J01DE51

### Mehanizam djelovanja

Cefepim ostvaruje svoje baktericidno djelovanje tako što inhibira sintezu peptidoglikanske stanične stijenke kao rezultat vezanja za proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP) i njihove inhibicije. Cefepim je općenito otporan na hidrolizu enzimima AmpC klase C i OXA-48 klase D.

Enmetazobaktam je inhibitor beta-laktamaze sulfona penicilinske kiseline i strukturno je srodan penicilinu. Enmetazobaktam se veže na beta-laktamaze i sprječava hidrolizu cefepima. Aktivno djeluje protiv beta-laktamaza proširenog spektra klase A. Enmetazobaktam ne inhibira pouzdano KPC karbapenemaze klase A i ne inhibira beta-laktamaze klase B, klase C ili klase D.



## Rezistencija

Mehanizmi bakterijske rezistencije koji bi mogli potencijalno utjecati na cefepim/enmetazobaktam uključuju mutirane ili stečene proteine koji vežu penicilin, smanjenu propusnost vanjske membrane za bilo koju od dviju djelatnih tvari, aktivni efluks bilo koje od dviju djelatnih tvari te beta-laktamaze koje su refraktorne na inhibiciju enmetazobaktamom i koje mogu hidrolizirati cefepim.

## Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim lijekovima

U *in vitro* ispitivanjima kombinacije lijekova nije opažen antagonizam između cefepima/enmetazobaktama i azitromicina, aztreonama, klindamicina, daptomicina, doksiciklina, gentamicina, levofloksacina, linezolida, metronidazola, trimetoprima/sulfametoksazola ili vankomicina.

## Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za cefepim/enmetazobaktam, a navedeni su ovdje:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pokazalo se da antimikrobna aktivnost cefepima najbolje korelira s postotkom vremena intervala doziranja u kojem je koncentracija slobodne djelatne tvari bila iznad MIK-a cefepima/enmetazobaktama (% fT > MIK). Farmakokinetički/farmakodinamički (PK-PD) indeks za enmetazobaktam je postotak vremena intervala doziranja u kojem je koncentracija slobodne djelatne tvari bila iznad granične koncentracije (% fT > C<sub>T</sub>).

## Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim je ispitivanjima dokazana djelotvornost protiv patogena navedenih za svaku indikaciju koji su bili osjetljivi na cefepim/enmetazobaktam *in vitro*.

*Komplicirane infekcije mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis*

Gram-negativni mikroorganizmi:

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

Klinička djelotvornost nije utvrđena protiv sljedećih patogena koji su relevantni za odobrene indikacije, iako *in vitro* ispitivanja ukazuju na to da bi bili osjetljivi na cefepim i cefepim/enmetazobaktam u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije:

Gram-negativni mikroorganizmi:

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

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus* (samo osjetljiv na meticilin)

*In vitro* podaci ukazuju na to da sljedeće vrste nisu osjetljive na cefepim/enmetazobaktam:

- *Enterococcus* spp.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka EXBLIFEP u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcija uzrokovanih gram-negativnim mikroorganizmima (za ciljane indikacije „Liječenje kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, uključujući akutni pijelonefritis”, „Liječenje bolničke pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom” i „Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja se javlja, ili za koju se sumnja da se javlja, u vezi s bilo kojom od gore navedenih infekcija” (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon intravenske primjene 2 g cefepima i 0,5 g enmetazobaktama tijekom 2 sata u bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava svakih 8 sati, vršne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) izmjerene 1. i 7. dana iznosile su 87 – 100  $\mu\text{g/ml}$  za cefepim i 17 – 20  $\mu\text{g/ml}$  za enmetazobaktam. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo značajne razlike u  $C_{max}$  i AUC između zdravih dobrovoljaca i bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava.

### Distribucija

Cefepim i enmetazobaktam dobro se distribuiraju u tjelesnim tekućinama i tkivima, uključujući bronhalnu sluznicu. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, ukupni volumen distribucije iznosio je 16,9 l za cefepim i 20,6 l za enmetazobaktam.

Vežanje cefepima za proteine u serumu iznosi približno 20 % i ne ovisi o njegovoj koncentraciji u serumu. Vežanje enmetazobaktama za proteine u serumu je zanemarivo.

Ispitivanje tekućine koja oblaže epitel (engl. *epithelial lining fluid*, ELF) u zdravih dobrovoljaca pokazalo je da cefepim i enmetazobaktam slično prodiru u pluća, do najviše 73 % odnosno 62 % 8 sati nakon početka infuzije, pri čemu koeficijent biodistribucije fAUC (ELF/plazma) tijekom cijelog 8-satnog intervala doziranja iznosi 47 % za cefepim i 46 % za enmetazobaktam.

### Biotransformacija

Cefepim se metabolizira u maloj mjeri. Primarni metabolit je N-metilpirolidin (NMP) koji čini približno 7 % primijenjene doze.

Enmetazobaktam se minimalno metabolizira u jetri.

### Eliminacija

I cefepim i enmetazobaktam primarno se izlučuju putem bubrega u nepromijenjenom obliku.

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije cefepima od 2 g i enmetazobaktama od 500 mg kada se primjenjuju u kombinaciji u bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava iznosila je 2,7 sati odnosno 2,6 sati.

Količina nepromijenjenog cefepima izlučenog mokraćom čini približno 85 % primijenjene doze.

U slučaju enmetazobaktama približno 90 % doze izlučilo se u nepromijenjenom obliku mokraćom tijekom 24 sata. Srednja vrijednost bubrežnog klirensa enmetazobaktama iznosila je 5,4 l/h, a srednja vrijednost ukupnog klirensa 8,1 l/h.

Nema akumulacije cefepima ili enmetazobaktama nakon višestrukih intravenskih infuzija primijenjenih svakih 8 sati tijekom 7 dana u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

#### Linearnost/nelinearnost

Maksimalna koncentracija cefepima i enmetazobaktama u plazmi ( $C_{max}$ ) i površina ispod krivulje odnosa koncentracije cefepima i enmetazobaktama u plazmi i vremena (AUC) povećavale su se proporcionalno s dozom u ispitivanom rasponu doza (1 g do 2 g za cefepim i 0,6 g do 4 g za enmetazobaktam) kada su se primjenjivali u obliku jednokratne intravenske infuzije.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Farmakokinetika cefepima ispitana je u starijih (65 godina i starijih) muškaraca i žena. Sigurnost i djelotvornost u starijih bolesnika bile su usporedive s onima u odraslih osoba, dok je poluvijek eliminacije lijeka u starijih bolesnika bio je nešto dulji, a bubrežni klirens niži. Potrebno je prilagoditi dozu u starijih bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Populacijska farmakokinetička analiza enmetazobaktama nije pokazala nikakvu klinički značajnu promjenu farmakokinetičkih parametara u starijih bolesnika.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U slučaju cefepima, bez prilagodbe doze, vrijednost  $AUC_{0inf}$  približno je 1,9 puta, 3 puta i 5 puta veća u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega te 12 puta veća u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega koji su bili podvrgnuti dijalizi prije primjene cefepima/enmetazobaktama u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

U slučaju enmetazobaktama, bez prilagodbe doze, vrijednost  $AUC_{0inf}$  približno je 1,8 puta, 3 puta i 5 puta veća u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega te 11 puta veća u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega koji su bili podvrgnuti dijalizi prije primjene cefepima/enmetazobaktama u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

Da bi se održale sistemske izloženosti slične izloženostima u onih s normalnom funkcijom bubrega, potrebna je prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Prosječni poluvijek eliminacije u dobrovoljaca na hemodijalizi (n = 6) nakon doziranja iznosio je 23,8 sati za cefepim i 16,5 sati za enmetazobaktam. Kod hemodijalize dozu treba primijeniti odmah nakon završetka dijalize (vidjeti dio 4.2). Hemodijaliza je uzrokovala povećanje sistemskog klirensa u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega kada je dijaliza provedena nakon doziranja (klirens 2,1 l/h za cefepim i 3,0 l/h za enmetazobaktam) u usporedbi s vrijednostima kada je dijaliza provedena prije doziranja (klirens 0,7 l/h za cefepim i 0,8 l/h za enmetazobaktam).

Poluvijek cefepima iznosio je 19 sati za kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu.

##### *Pojačan bubrežni klirens*

Simulacije pomoću populacijskog farmakokinetičkog modela pokazale su da su bolesnici s klirensom kreatinina većim od uobičajenog (> 150 ml/min) imali 28-postotno smanjenje sistemske izloženosti u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (80 – 150 ml/min). Na temelju

farmakokinetičkih/farmakodinamičkih razmatranja, u ovoj se populaciji preporučuje produljenje trajanja infuzije na 4 sata kako bi se održala odgovarajuća sistemska izloženost (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Pri primjeni jednokratne doze od 1 g, kinetika cefepima ostala je nepromijenjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Enmetazobaktam se minimalno metabolizira u jetri i ima nizak potencijal za farmakokinetičke promjene u prisutnosti oštećenja funkcije jetre. Stoga, prilagodba doze nije potrebna.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika cefepima/enmetazobaktama u bolesnika u dobi od rođenja do 18 godina nije još procijenjena.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Cefepim

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti. Nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenog potencijala na životinjama.

#### Enmetazobaktam

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti enmetazobaktama.

#### *Opća toksičnost*

Nalazi jetre ovisni o dozi u smislu hepatocelularne akumulacije glikogena praćene povećanjem težine jetre u štakora te cističnom degeneracijom/nekrozom pojedinačnih stanica i povišenim razinama kolesterola i jetrenih enzima u pasa uočeni su nakon 28 dana intravenske primjene samog enmetazobaktama jedanput na dan.

Učinci enmetazobaktama na jetru nisu se promijenili niti pogoršali kada se primjenjivao zajedno s cefepimom. Nakon 4 tjedna (u štakora) i 13 tjedana (u pasa) intravenske primjene enmetazobaktama i cefepima jedanput na dan, primijećeni su odgovarajući štetni učinci na jetru (barem djelomično reverzibilni) pri dozi od 250/500 mg/kg/dan u štakora ( $AUC_{0-24}$  195  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) i pri dozi od 200/400 mg/kg/dan u pasa ( $AUC_{0-24}$  639  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Ove doze rezultiraju granicom izloženosti koja u štakora iznosi 0,86 puta, a u pasa 2,8 puta vrijednosti izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude ( $AUC_{0-24}$  226  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Pri dozama bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) od 125/250 mg/kg/dan u štakora i 50/100 mg/kg/dan u pasa, granica izloženosti iznosila je 0,57 puta odnosno 0,71 puta vrijednosti izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

#### *Reproduktivna toksičnost*

U pogledu reproduktivne toksičnosti enmetazobaktama u štakora i kunića, zabilježena je odgođena koštana osifikacija (lokalizirana na lubanju) i u štakora i u kunića. U kunića je zabilježen povećan gubitak ploda nakon implantacije, niža srednja vrijednost težine fetusa i koštane promjene (prsna kost sa spojenim koštanim segmentima). Ti su učinci primijećeni zajedno s toksičnosti za majku i pri klinički relevantnim dozama. Stoga je pri NOAEL vrijednosti od 250 mg/kg/dan za štakore i 50 mg/kg/dan za kuniće, granica izloženosti iznosila 1,14 puta odnosno 1,10 puta vrijednosti izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

U perinatalnom/postnatalnom ispitivanju na štakorima primijećena je manja težina mladunčadi, blago kašnjenje u razvoju prije odbijanja od sise i smanjena motorička aktivnost kod nekoliko mužjaka tijekom faze sazrijevanja u F1 generaciji. Nisu uočene abnormalnosti u mladunčadi izdvojenoj 4. dana postpartuma, osim lezija stražnjih udova (rotacija šape i/ili otečena šapa), koje su zabilježene u 2 mladunca iz različitih legla u F2 generaciji pri dozi od 500 mg/kg/dan. NOAEL vrijednost za F1 generaciju bila je 125 mg/kg/dan, a za toksičnost za majku i F2 razvoj 250 mg/kg/dan, uz granicu izloženosti koja je iznosila 0,68 puta odnosno 1,14 puta vrijednosti izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-arginin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otopinama osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Postoji fizikalno-kemijska inkompatibilnost sa sljedećim antibioticima: metronidazolom, vankomicinom, gentamicinom, tobramicinsulfatom i netilmicinsulfatom. Ako je indicirana istodobna terapija, takvi lijekovi moraju se primjenjivati odvojeno.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

#### Nakon rekonstitucije

Rekonstituirana bočica mora se odmah dodatno razrijediti.

#### Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 6 sati na temperaturi od 2 °C – 8 °C i još 2 sata nakon toga na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, ako pri otvaranju/rekonstituciji/razrjeđivanju nije primijenjena metoda koja sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od 20 ml (prozirno staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma) i zaštitnim zatvaračem.

Veličina pakiranja od 10 bočica.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj je lijek namijenjen primjeni u obliku intravenske infuzije, a jedna je bočica samo za jednokratnu uporabu.

Kod pripreme infuzijske otopine obavezno je pridržavati se aseptične tehnike.

### Priprema doza

Cefepim/enmetazobaktam kompatibilan je s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za injekciju, 5 %-tnom otopinom glukoze za injekciju i kombinacijom otopine glukoze za injekciju i otopine natrijeva klorida za injekciju (koja sadrži 2,5 % glukoze i 0,45 % natrijeva klorida).

EXBLIFEP se isporučuje kao suhi prašak u jednodoznoj bočici koja se mora rekonstituirati i dodatno razrijediti prije intravenske infuzije na način naveden u nastavku.

Kako biste pripremili potrebnu dozu za intravensku infuziju, rekonstituirajte bočicu na način naveden u **tablici 3** u nastavku:

1. Izvucite 10 ml iz vrećice za infuziju od 250 ml (koja sadrži kompatibilnu otopinu za injekciju) i rekonstituirajte bočicu cefepima/enmetazobaktama.
2. Lagano promiješajte da se prašak otopi. Rekonstituirana otopina cefepima/enmetazobaktama imat će približnu koncentraciju cefepima od 0,20 g/ml i približnu koncentraciju enmetazobaktama od 0,05 g/ml. Konačni volumen iznosi približno 10 ml.

**OPREZ: REKONSTITUIRANA OTOPINA NIJE NAMIJENJENA ZA IZRAVNO UBRIZGAVANJE.**

Rekonstituirana otopina mora se **odmah** dodatno razrijediti u vrećici za infuziju od 250 ml (koja sadrži kompatibilnu otopinu za injekciju) prije intravenske infuzije. Kako biste razrijedili rekonstituiranu otopinu, izvucite cijeli ili dio sadržaja rekonstituirane bočice i dodajte ga (vratite) u vrećicu za infuziju u skladu s **tablicom 3** u nastavku.

3. Intravenska infuzija razrijeđene otopine mora se dovršiti u roku od 8 sati od pripreme ako se čuva u hladnjaku (tj. ako se čuvala na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a pri tome bila u hladnjaku manje od 6 sati a nakon toga ostavljena da dosegne sobnu temperaturu te primijenjena pri sobnoj temperaturi tijekom 2 ili 4 sata).

**Tablica 3. Priprema doza cefepima/enmetazobaktama**

<b>Doza cefepima/enmetazobaktama</b>	<b>Broj bočica za rekonstituciju</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake rekonstituirane bočice radi daljnjeg razrjeđivanja</b>	<b>Konačni volumen vrećice za infuziju</b>
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Cijeli sadržaj (približno 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (baciti neiskorišteni dio)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (baciti neiskorišteni dio)	242,5 ml

Prije primjene pregledajte bočicu. Smije se koristiti samo ako otopina ne sadrži čestice. Koristite samo bistré otopine.

Kao i drugi cefalosporini, otopine cefepima/enmetazobaktama mogu razviti žutu do jantarnu boju, ovisno o uvjetima čuvanja. Međutim, to ne utječe negativno na učinak lijeka.

Pripremljene otopine moraju se primijeniti u obliku intravenske infuzije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1794/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Infosaúde - Instituto De Formação E Inovação Em Saúde S.A.  
Rua Das Ferrarias Del Rei,  
n°6 – Urbanização da Fábrica da Pólvora,  
Barcarena,  
2730-269,  
Portugal

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
cefepim/enmetazobaktam

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 2 g cefepima u obliku cefepimdiklorid hidrata i 0,5 g enmetazobaktama.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-arginin.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

10 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1794/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 2 g cefepima u obliku cefepimdiklorid hidrata i 0,5 g enmetazobaktama.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-arginin.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

Advanz Pharma Limited  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1794/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### EXBLIFEP 2 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju cefepim/enmetazobaktam

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je EXBLIFEP i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati EXBLIFEP
3. Kako primjenjivati EXBLIFEP
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EXBLIFEP
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je EXBLIFEP i za što se koristi

EXBLIFEP je antibiotik. Sadrži dvije djelatne tvari:

- cefepim, koji pripada skupini antibiotika pod nazivom cefalosporini četvrte generacije i može ubiti određene bakterije;
- enmetazobaktam, koji blokira djelovanje enzima zvanih beta-laktamaze. Ti enzimi razgrade antibiotik prije nego što uspije djelovati i zbog njih su bakterije otporne na cefepim. Enmetazobaktam blokira djelovanje beta-laktamaza i tako čini cefepim učinkovitijim u ubijanju bakterija.

EXBLIFEP se primjenjuje u odraslih osoba za liječenje:

- kompliciranih (teških) infekcija mokraćnog sustava (mokraćnog mjehura i bubrega)
- nekih vrsta pneumonije (infekcije pluća) koje nastaju tijekom boravka u bolnici

EXBLIFEP se također primjenjuje za liječenje bakterijemije (prisutnost bakterije u krvi) koja je uzrokovana, ili potencijalno uzrokovana, bilo kojom od gore navedenih infekcija.

#### 2. Što morate znati prije nego što počnete primati EXBLIFEP

**Nemojte primati EXBLIFEP**

- ako ste alergični na cefepim, enmetazobaktam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na cefalosporine, antibiotike koji se koriste za liječenje širokog raspona infekcija
- ako ste imali tešku alergijsku reakciju (npr. jako ljuštenje kože; oticanje lica, ruku, stopala, usana, jezika ili grla; ili otežano gutanje ili disanje) na takozvane beta-laktamske antibiotike (antibiotike kao što su penicilini, karbapenemi ili monobaktami)

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku **prije** nego što počnete primati EXBLIFEP:

- ako ste alergični na cefalosporine, peniciline ili druge antibiotike (pogledajte dio „Nemojte primati EXBLIFEP”)
- ako imate ili ste imali astmu ili ste skloni alergijskim reakcijama. Liječnik će provjeriti imate li znakova alergije pri prvoj primjeni ovog lijeka (pogledajte dio 4.).
- ako imate problema s bubrezima. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu ovog lijeka.
- ako imate zakazane predstojeće pretrage krvi ili mokraće. Ovaj lijek može promijeniti rezultate nekih pretraga (pogledajte dio 4.).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku **tijekom** primanja lijeka EXBLIFEP:

- ako nastupi teški i ustrajan proljev (proljev koji ne prolazi) tijekom ili neposredno nakon liječenja. To može biti znak upale debelog crijeva i zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju.
- ako sumnjate da ste razvili novu infekciju tijekom produljene primjene lijeka EXBLIFEP. To može biti uzrokovano mikroorganizmima koji su neosjetljivi na cefepim i može zahtijevati privremeni prekid liječenja lijekom EXBLIFEP.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina jer nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i EXBLIFEP**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeće lijekove:

- druge antibiotike, osobito aminoglikozide (kao što je gentamicin) ili „tablete za izmokranje” (diuretike, primjerice furosemid). Ako uzimate te lijekove, potrebno je pratiti funkciju bubrega.
- lijekove koji se koriste za sprječavanje zgrušavanja krvi (kumarinske antikoagulanse, primjerice varfarin). Njihov učinak može biti veći kada uzimate EXBLIFEP.
- neke vrste antibiotika (bakteriostatski antibiotici). Oni mogu utjecati na djelovanje lijeka EXBLIFEP.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Liječnik će Vas uputiti smijete li primati EXBLIFEP tijekom trudnoće.

EXBLIFEP se može izlučivati u majčino mlijeko. Ako dojite, liječnik će Vam savjetovati trebate li prekinuti dojenje ili izbjegavati terapiju lijekom EXBLIFEP, uzimajući u obzir korist dojenja za Vaše dijete i korist liječenja za Vas.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte voziti ni rukovati strojevima sve dok se omaglica ne povuče.

## **3. Kako primjenjivati EXBLIFEP**

Liječnik ili drugi zdravstveni radnik dat će Vam ovaj lijek putem infuzije kap po kap (drip) u venu (izravno u krvotok). Ovisno o vrsti infekcije koju imate i Vašoj funkciji bubrega, infuziju ćete primati tijekom dva ili četiri sata.

Preporučena doza je jedna bočica (2 g cefepima i 0,5 g enmetazobaktama) svakih 8 sati.

Liječenje obično traje između 7 i 14 dana, ovisno o težini i mjestu infekcije te o tome kako Vaše tijelo odgovara na liječenje.

Ako imate problema s bubrezima, liječnik će Vam možda morati smanjiti dozu ili promijeniti učestalost primjene lijeka EXBLIFEP (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”).

#### **Ako primite više lijeka EXBLIFEP nego što ste trebali**

Budući da ovaj lijek daje liječnik ili neki drugi zdravstveni radnik, nije vjerojatno da ćete dobiti previše lijeka EXBLIFEP. Međutim, ako Vas to brine, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

#### **Ako ste propustili dozu lijeka EXBLIFEP**

Ako mislite da niste primili dozu lijeka EXBLIFEP, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave sljedeće nuspojave jer ćete možda trebati hitnu medicinsku pomoć:**

**Rijetke:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- anafilaktična (alergijska) reakcija i angioedem. To može biti opasno po život. Znakovi i simptomi mogu biti naglo oticanje usana, lica, grla ili jezika, teški osip i otežano gutanje ili disanje.

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, vrlo intenzivne i ozbiljne kožne reakcije. Nuspojava na koži može se pojaviti kao osip uz mjehuriće ili bez njih. Mogu se pojaviti iritacija kože, ranice ili oticanje u ustima, grlu, očima, nosu i oko genitalija te vrućica i simptomi nalik gripi. Kožni osipi mogu se razviti u ozbiljno rasprostranjeno oštećenje kože (ljuštenje vanjskog sloja kože i površinskih sluznica) s posljedicama opasnima po život.

### **Ostale nuspojave**

Ostale nuspojave koje se mogu javiti nakon liječenja lijekom EXBLIFEP uključuju one navedene u nastavku.

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

Nuspojava uočena u nalazima krvnih pretraga:

- pozitivni Coombsov test (krvna pretraga kojom se provjerava prisutnost protutijela koja napadaju crvene krvne stanice u Vašem tijelu)

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- flebitis na mjestu primjene infuzije (upala na mjestu primjene infuzije koja uzrokuje bol, oticanje i crvenilo uz venu)
- reakcija, bol i upala na mjestu primjene infuzije
- proljev
- kožni osip
- glavobolja

Nuspojave uočene u nalazima krvnih pretraga:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi

- povišene vrijednosti bilirubina (tvar koju proizvodi jetra) u krvi
- povišene vrijednosti amilaze (enzim koji pomaže tijelu probaviti ugljikohidrate) u krvi
- povišene vrijednosti lipaze (enzim koji pomaže tijelu probaviti masnoće) u krvi
- povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze (biljeg koji ukazuje na oštećenje stanica i tkiva u tijelu) u krvi
- promjene u broju bijelih krvnih stanica (*eozinofilija*)
- niske razine crvenih krvnih stanica (*anemija*)
- odgođeno zgrušavanje krvi (produljeno vrijeme zgrušavanja krvi)

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- proljev povezan s *Clostridioides difficile*, bolan i težak proljev koji uzrokuje bakterija *Clostridioides difficile*
- gljivična infekcija u usnoj šupljini
- vaginalna infekcija
- upala debelog crijeva koja uzrokuje proljev, obično popraćen krvlju i sluzi
- omaglica, mučnina, povraćanje
- crvenilo na koži, koprivnjača, svrbež
- vrućica
- upala na mjestu primjene infuzije

Nuspojave uočene u nalazima krvnih pretraga:

- niske razine određenih krvnih stanica (*leukopenija, neutropenija, trombocitopenija*)
- povišene razine ureje i kreatinina (vrijednosti koje ukazuju na smanjenu funkciju bubrega) u krvi

**Rijetke:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- nedostatak zraka
- bol u trbuhu, zatvor
- gljivična infekcija
- konvulzije (napadaji)
- promjena osjeta okusa
- osjećaj peckanja, bockanja ili utrnulosti na koži, trnci i bockanje
- svrbež u vaginalnom području i oko njega
- alergijski dermatitis
- zimica
- širenje krvnih žila u tijelu

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- koma
- smanjeno stanje svijesti
- encefalopatija (poremećaj u mozgu uzrokovan štetnom tvari ili infekcijom)
- promijenjeno stanje svijesti
- trzaji u mišićima
- smetenost, halucinacije
- lažno pozitivni test na glukozu u mokraći
- problemi s bubrezima (zatajenje ili druge strukturne promjene ili disfunkcija)
- krvarenje
- multiformni eritem (kožni osip, koji može stvarati mjehuriće na koži i nalikuju malim metama (središnja tamna točka, okružena bljedim područjem s tamnim prstenom oko ruba).

Nuspojave uočene u nalazima krvnih pretraga:

- vrlo niska razina granulocita, vrste bijelih krvnih stanica (*agranulocitoza*)
- prebrzo uništavanje crvenih krvnih stanica (*hemolitična anemija*)

- niska razina crvenih krvnih stanica koju uzrokuje nesposobnost koštane srži da proizvede dovoljno novih stanica (*aplastična anemija*)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati EXBLIFEP**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) najviše 6 sati prije primjene.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što EXBLIFEP sadrži**

- Djelatne tvari su cefepim i enmetazobaktam.
- Jedna bočica sadrži 2 g cefepima u obliku cefepimdiklorid hidrata i 0,5 g enmetazobaktama.
- Drugi sastojak je L-arginin.

### **Kako EXBLIFEP izgleda i sadržaj pakiranja**

EXBLIFEP je bijeli do žućkasti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) koji se isporučuje u staklenoj bočici od 20 ml s čepom od bromobutilne gume i zaštitnim zatvaračem.

Veličina pakiranja od 10 bočica.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

#### Priprema otopine

Ovaj je lijek namijenjen primjeni u obliku intravenske infuzije, a jedna je bočica samo za jednokratnu uporabu.

Kod pripreme infuzijske otopine obavezno je pridržavati se aseptične tehnike.

#### Priprema doza

Cefepim/enmetazobaktam kompatibilan je s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za injekciju, 5 %-tnom otopinom glukoze za injekciju i kombinacijom otopine glukoze za injekciju i otopine natrijeva klorida za injekciju (koja sadrži 2,5 % glukoze i 0,45 % natrijeva klorida).

EXBLIFEP se isporučuje kao suhi prašak u jednodoznoj bočici koja se mora rekonstituirati i dodatno razrijediti prije intravenske infuzije na način naveden u nastavku.

Kako biste pripremili potrebnu dozu za intravensku infuziju, rekonstituirajte bočicu na način naveden u **tablici 1** u nastavku:

1. Izvucite 10 ml iz vrećice za infuziju od 250 ml (koja sadrži kompatibilnu otopinu za injekciju) i rekonstituirajte bočicu cefepima/enmetazobaktama.
2. Lagano promiješajte da se prašak otopi. Rekonstituirana otopina cefepima/enmetazobaktama imat će približnu koncentraciju cefepima od 0,20 g/ml i približnu koncentraciju enmetazobaktama od 0,05 g/ml. Konačni volumen iznosi približno 10 ml.

**OPREZ: REKONSTITUIRANA OTOPINA NIJE NAMIJENJENA ZA IZRAVNO UBRIZGAVANJE.**

Rekonstituirana otopina mora se **odmah** dodatno razrijediti u vrećici za infuziju od 250 ml (koja sadrži kompatibilnu otopinu za injekciju) prije intravenske infuzije. Kako biste razrijedili rekonstituiranu otopinu, izvucite cijeli ili dio sadržaja rekonstituirane bočice i dodajte ga (vratite) u vrećicu za infuziju u skladu s **tablicom 1** u nastavku.

3. Intravenska infuzija razrijeđene otopine mora se dovršiti u roku od 8 sati od pripreme ako se čuvala u hladnjaku (tj. ako se čuvala na temperaturi od 2 °C do 8 °C, pri čemu je bila u hladnjaku manje od 6 sati prije nego što se ostavi da dosegne sobnu temperaturu, a zatim se primijeni pri sobnoj temperaturi tijekom 2 ili 4 sata).

**Tablica 1. Priprema doza cefepima/enmetazobaktama**

<b>Doza cefepima/enmetazobaktama</b>	<b>Broj bočica za rekonstituciju</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake rekonstituirane bočice radi daljnjeg razrjeđivanja</b>	<b>Konačni volumen vrećice za infuziju</b>
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Cijeli sadržaj (približno 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (baciti neiskorišteni dio)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (baciti neiskorišteni dio)	242,5 ml

Prije primjene pregledajte bočicu. Smije se koristiti samo ako otopina ne sadrži čestice. Koristite samo bistré otopine.

Kao i drugi cefalosporini, otopine cefepima/enmetazobaktama mogu razviti žutu do jantarnu boju, ovisno o uvjetima čuvanja. Međutim, to ne utječe negativno na učinak lijeka.

Pripremljene otopine moraju se primijeniti u obliku intravenske infuzije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.