

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

EXBLIFEP 2 g/0.5 g trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih cefepime dihydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 2 g ta' cefepime u 0.5 g ta' enmetazobactam.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab abjad sa safrani.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

EXBLIFEP huwa indikat għat-trattament tal-infezzjonijiet li ġejjin fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1):

- Infezzjonijiet ikkumplikati tal-apparat tal-awrina (cUTI, *complicated urinary tract infections*), inkluż pjelonefrite
- Pulmonite li tittiehed mill-isptar (HAP, *hospital-acquired pneumonia*), inkluża pulmonite assoċjata ma' ventilatur (VAP, *ventilator-associated pneumonia*)

It-trattament ta' pazjenti b' batteremija li sseħħ f'assoċjazzjoni ma', jew hija ssuspettata li hija assoċjata ma', kwalunkwe waħda mill-infezzjonijiet imniżżlin hawn fuq.

Għandha titqies il-gwida ufficjali dwar l-użu kif suppost ta' sustanzi kontra l-batterji.

### 4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Požologija

Għal infezzjonijiet ikkumplikati tal-apparat tal-awrina (cUTI), inkluż pjelonefrite, id-doża rakkomandata għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi hija ta' 2 g/0.5 g cefepime/enmetazobactam kull 8 sigħat mogħtija bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' sagħtejn.

F'pazjenti bi tneħħija mill-kliwi miżjuda (eGFR > 150 mL/min) huwa rakkomandat li l-ħin tal-infużjoni jiżdied għal 4 sigħat (ara sezzjoni 5.2).

Għal pulmonite li tittiehed mill-isptar (HAP), inkluża pulmonite assoċjata ma' ventilatur (VAP), id-doża rakkomandata għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi hija ta' 2 g/0.5 g cefepime/enmetazobactam kull 8 sigħat mogħtija bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 4 sigħat.

It-trattament normalment idum bejn 7 u 10 ijiem. B'mod ġenerali, l-ġhoti ma għandux idum inqas minn 7 ijiem u mhux aktar minn 14-il jum. F'pazjenti b'batteremija, jista' jkun meħtieġ trattament għal sa 14-il jum.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju għall-anzjani fuq il-bażi tal-età biss (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Huwa rrakkomandat aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi li għandhom rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) assoluta ta' inqas minn 60 mL/min (ara sezzjoni 5.2). Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi gradi differenti ta' funzjoni tal-kliewi hija pprezentata f'Tabella 1.

Il-pazjenti li jirċievu terapija kontinwa ta' sostituzzjoni renali (CRRT, continuous renal replacement therapy) jeħtieġu doża oġhla mill-pazjenti fuq emodijalisi. Għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija kontinwa ta' sostituzzjoni renali, id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-gwida tat-tneħħija tas-CRRT ( $CL_{CRRT}$  f'mL/min).

F'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi li tinbidel, il-konċentrazzjonijiet tal-kreatinina fis-serum u l-eGFR għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas kuljum u d-doża ta' EXBLIFEP tiġi aġġustata skont dan.

Għal pazjenti b'pulmonite li tittiehed mill-isptar (HAP), inkluża pulmonite assoċjata ma' ventilatur (VAP), il-hin tal-infużjoni għandu jkun ta' 4 sigħat irrispettivament mill-istatus tal-indeboliment tal-kliewi.

**Tabella 1: Id-doża rakkomandata ta' EXBLIFEP f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi**

eGFR assoluta (mL/min)	Il-kors tad-doża rakkomandat għal EXBLIFEP (cefepime u enmetazobactam)	Intervall tad-dożagġ
Hafifa (60 - < 90)	cefepime 2 g u enmetazobactam 0.5 g	Kull 8 sigħat
Moderata (30 - < 60)	cefepime 1 g u enmetazobactam 0.25 g	Kull 8 sigħat
Severa (15 - < 30)	cefepime 1 g u enmetazobactam 0.25 g	Kull 12-il siegħa
Mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (< 15)	cefepime 1 g u enmetazobactam 0.25 g	Kull 24 siegħa
Pazjenti li jeħtieġu emodijalisi	doża qawwija tal-bidu ta' cefepime 1 g u enmetazobactam 0.25 g fl-ewwel jum tat-terapija u cefepime 0.5 g u enmetazobactam 0.125 g minn hemm 'il quddiem (kull 24 siegħa iżda wara s-sessjoni tal-emodijalisi fil-jiem tal-emodijalisi).	Kull 24 siegħa
Pazjenti li qed issirilhom dijalisi peritoneali ambulatorja kontinwa (CAPD, <i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i> )	cefepime 2 g u enmetazobactam 0.5 g	Kull 48 siegħa

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal ta' inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

EXBLIFEP jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza antibatterika li fiha cephalosporin.
- Sensittività eċċessiva severa (eż., reazzjoni anafilattika, reazzjoni severa tal-ġilda) għal kwalunkwe tip ieħor ta' sustanza antibatterika li fiha beta-lactam (eż., penicillins, carbapenems jew monobactams).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Ġew irrappurtati reazzjonijiet serji u kultant fatali ta' sensittività eċċessiva b'cefepime u cefepime-enmetazobactam (ara sezzjoni 4.3 u 4.8).

Il-pazjenti bi storja medika ta' sensittività eċċessiva għal antibijotiċi oħrajn li fihom beta-lactam jista' jkollhom sensittività eċċessiva wkoll għal cefepime-enmetazobactam. Qabel ma jinbeda t-trattament, għandha ssir investigazzjoni bir-reqqa biex jiġi ddeterminat jekk il-pazjent kellux reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal antibijotiċi li fihom beta-lactam fil-passat (ara sezzjoni 4.3).

Cefepime-enmetazobactam għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti bi storja medika ta' azzma jew ta' dijateżi allergika.

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat bir-reqqa waqt l-ewwel għoti. Jekk isseħħ reazzjoni allergika, it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatament u għandhom jinbdew miżuri ta' emerġenza adegwati.

### Indeboliment tal-kliwi

Għandhom isiru aġġustamenti fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi li għandhom eGFR assoluta ta' inqas minn 60 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati enċefalopatija riversibbli (disturbi fis-sensi li jinkludu konfużjoni, allucinazzjonijiet, sturdament, u koma), mijoklonus, aċċessjonijiet (li jinkludu status epilepticus mingħajr konvulzjonijiet), u/jew insuffiċjenza tal-kliwi b'cefepime/enmetazobactam meta d-doża ma titnaqqasx f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. F'xi każijiet, ġiet irrappurtata tossiċità newroloġika f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi minkejja li saru aġġustamenti fid-doża.

Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi mmonitorjata bir-reqqa jekk fl-istess hin ma' cefepime-enmetazobactam jingħataw prodotti mediċinali li għandhom potenzjal nefrotossiku, bħal amminoglikosidi u dijuretiċi qawwija.

## Dijarea assoċjata ma' *clostridioides difficile* (CDAD, *Clostridioides difficile associated diarrhoea*)

Ġiet irrappurtata CDAD b'cefepime-enmetazobactam, u din tista' tvarja fis-severità minn dijarea hafifa sa kolite fatali. CDAD għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkollhom id-dijarea waqt jew wara l-ġhoti ta' cefepime-enmetazobactam. Għandhom jiġu kkunsidrati t-twaqqif tat-terapija b'cefepime-enmetazobactam u l-użu ta' miżuri ta' appoġġ flimkien mal-ġhoti ta' trattament speċifiku għal *C. difficile*. M'għandhomx jingħataw prodotti mediċinali li jinibixxu l-peristalsi.

### Organizmi mhux suxxettibbli

L-użu ta' cefepime-enmetazobactam jista' jirriżulta fi tkabbir żejjed ta' organizmi mhux suxxettibbli, li jistgħu jeħtieġu l-interruzzjoni tat-trattament jew miżuri xierqa oħra.

### Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża bbażat fuq l-età. Minhabba li l-pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, l-għażla tad-doża għandha ssir b'attenzjoni, u l-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata.

### Limitazzjonijiet tad-data klinika

*Pulmonite li tittiehed mill-isptar, inkluża pulmonite assoċjata ma' ventilatur*

L-użu ta' cefepime-enmetazobactam għat-trattament ta' pazjenti b'pulmonite li tittiehed mill-isptar, inkluża pulmonite assoċjata ma' ventilatur, huwa bbażat fuq l-esperjenza b'cefepime wahdu u fuq analizijiet tal-farmakokinetika u tal-farmakodinamika għal cefepime-enmetazobactam.

### Limitazzjonijiet tal-ispettru tal-attività antibatterika

Cefepime f'it jew li xejn huwa attiv kontra l-maġġoranza tal-organizmi u anaerobi Gram-pożittivi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1). Għandhom jintużaw sustanzi antibatterici addizzjonali meta jkun hemm suspett jew ikun magħruf li dawn il-patoġeni qegħdin jikkontribwixxu għall-proċess infettiv.

L-ispettru inibitorju ta' enmetazobactam jinkludi  $\beta$ -lactamases tal-ispettru estiż (ESBLs, *extended spectrum  $\beta$ -lactamases*) tal-klassi A. Enmetazobactam ma jinibixxix b'mod affidabbli carbapenemase *Klebsiella pneumoniae* (KPC, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) tal-klassi A u ma jinibixxix beta-lactamases tal-klassi B, tal-klassi C jew tal-klassi D. Cefepime huwa ġeneralment stabbli għal idroliżi b'enzimi AmpC tal-klassi C u l-enzimi OXA-48 tal-klassi D (ara sezzjoni 5.1).

### Interferenza ma' ttestjar seroloġiku

Jista' jiżviluppa test pożittiv ta' Coombs dirett jew indirett mingħajr evidenza ta' emolisi matul it-trattament b'cefepime-enmetazobactam kif jidher b'cefepime.

L-antibijotiċi li fihom cephalosporin jistgħu jipproduċu reazzjoni pożittiva falza għall-glucose fl-awrina b'testijiet tat-tnaqqis tar-ram (soluzzjoni ta' Benedict jew ta' Fehling jew b'pilloli ta' Clinitest), iżda mhux b'testijiet ibbażati fuq l-enzimi (glucose oxidase) għall-glikosurja. Għalhekk, huwa rakkomandat li jintużaw testijiet tal-glucose bbażati fuq reazzjonijiet enzimatiċi tal-glucose oxidase.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'enmetazobactam.

Madankollu, abbażi tal-istudji *in vitro* u fid-dawl tar-rotot ta' eliminazzjoni, il-potenzjal ta' interazzjoni farmakokinetika għal enmetazobactam huwa baxx.

It-trattament fl-istess hin ma' antibijotiċi batterjostatiċi jista' jinterferixxi mal-azzjoni tal-antibijotiċi li fihom beta-lactam. L-antibijotiċi li fihom cephalosporin jistgħu jsaħħu l-azzjoni ta' antikoagulanti li fihom coumarin kif osservat b'cefepime.

#### **4.6 Fertilita, tqala u treddigh**

##### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' cefepime-enmetazobactam f'nisa tqal.

Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'esponiment kliniku rilevanti ta' enmetazobactam iżda l-ebda sinjal ta' teratoġenicità (ara sezzjoni 5.3). Enmetazobactam għandu jintuża waqt it-tqala biss meta jkun indikat b'mod ċar u biss jekk il-benefiċċju għall-omm ikun akbar mir-riskju għat-tarbija.

##### Treddigh

Id-*data* fiżiko-kimika tissuggerixxi li cefepime-enmetazobactam jiġi eliminat mal-halib tas-sider tal-bniedem u cefepime-enmetazobactam intwera li jiġi eliminat fil-halib tal-firien. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'cefepime-enmetazobactam, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

##### Fertilità

L-effetti ta' cefepime u enmetazobactam fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġewx studjati. Ma ġie osservat l-ebda indeboliment fil-fertilità fil-firien irġiel u nisa ttrattati b'cefepime jew enmetazobactam (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

EXBLIFEP għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Ir-reazzjonijiet avversi possibbli, bħal stat alterat ta' koxjenza, sturdament, konfużjoni jew allucinazzjonijiet, jistgħu jaffettwaw il-hila li ssuq u thaddem magni (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 4.9).

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li seħħew fl-istudju ta' Fażi 3 kienu zieda fl-alanine aminotransferase (ALT) (4.8%), zieda fl-aspartate aminotransferase (AST) (3.5%), dijarea (2.9%), u flebite fis-sit tal-infużjoni (1.9%). Reazzjoni avversa serja ta' kolite ta' *Clostridioides difficile* seħħet f'0.2% (1/516).

##### Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrappurtati b'cefepime waħdu waqt studji kliniċi jew sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq u/jew ġew identifikati waqt studji ta' Fażi 2 jew/u Fażi 3 b'cefepime-enmetazobactam.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi, il-frekwenza, u t-terminu ppreferut bl-użu tat-terminoloġija MedDRA. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala : komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa

< 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati b'dawk l-iktar serji jiġu l-ewwel.

**Tabella 2. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu ppreferut (PT, <i>preferred term</i> ) tal-MedDRA
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Mhux komuni	Dijarea assoċjata ma' <i>Clostridioides difficile</i> (CDAD), kandidjażi orali <sup>a</sup> , infezzjoni fil-vagina
	Rari	Infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> <sup>a</sup>
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Komuni ħafna	Test ta' Coombs pożittiv <sup>a</sup>
	Komuni	Ħin tal-protrombina mtawwal <sup>a</sup> , ħin tat-tromboplastina parzjali mtawwal <sup>a</sup> , anemija <sup>a</sup> , eoziñofilja <sup>a</sup>
	Mhux komuni	Tromboċitopenija, lewkopenija <sup>a</sup> , newtrogenija <sup>a</sup>
	Mhux magħruf	Anemija aplastika <sup>b</sup> , anemija emolitika <sup>b</sup> , agranuloċitozi <sup>a</sup>
<i>Disturbi fis-sistema immunitarja</i>	Rari	Reazzjoni anafilattika <sup>a</sup> , anġjoedima <sup>a</sup> , dermatite allergika
	Mhux magħruf	Xokk anafilattiku <sup>a</sup>
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	Riżultat pożittiv falz ta' glucose fl-awrina <sup>a</sup>
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	Mhux magħruf	Stat ta' konfużjoni <sup>a</sup> , alluċinazzjoni <sup>a</sup>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni	Ugħigh ta' ras
	Mhux komuni	Sturdament
	Rari	Konvulżjoni <sup>a</sup> , paresteżija <sup>a</sup> , togħma ħażina fil-ħalq
	Mhux magħruf	Koma <sup>a</sup> , sturdament <sup>a</sup> , enċefalopatija <sup>a</sup> , stat ta' sensi mibdul <sup>a</sup> , mijoklonus <sup>a</sup>
<i>Disturbi vaskulari</i>	Komuni	Flebite fis-sit tal-infużjoni
	Rari	Važodilatazzjoni <sup>a</sup>
	Mhux magħruf	Emorragija <sup>b</sup> ,
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Rari	Dispnea <sup>a</sup>
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Komuni	Dijarea
	Mhux komuni	Kolite psewdomembranuża, kolite, rimettar, nawsja,
	Rari	Ugħigh addominali, stitikezza
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Komuni	Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase fid-demem, Żieda fil-bilirubina fid-demem, Żieda fl-alkaline phosphatase

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu ppreferut (PT, <i>preferred term</i> ) tal-MedDRA
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Komuni	Raxx
	Mhux komuni	Eritema, urtikarja, ħakk
	Mhux magħruf	Nekroliżi epidermali tossika <sup>b</sup> , sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>b</sup> , eritema multiforme <sup>b</sup>
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka</i>	Mhux komuni	Żieda fl-urea fid-dem, żieda fil-kreatinina fid-dem
	Mhux magħruf	Insuffiċjenza tal-kliewi <sup>a</sup> , nefropatija tossika <sup>b</sup>
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	Rari	Ħakk vulvovaginali
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Komuni	Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni, uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
	Mhux komuni	Deni <sup>a</sup> , infjammazzjoni fis-sit tal-infużjoni
	Rari	Tertir ta' bard <sup>a</sup>
<i>Investigazzjonijiet</i>	Komuni	Żieda fl-amylase, żieda fil-lipase, żieda fil-lactate dehydrogenase

<sup>a</sup>: Reazzjonijiet avversi rrapportati biss b'cefepime waħdu.

<sup>b</sup>: Reazzjonijiet avversi li huma ġeneralment aċċettati bħala attribwibbli għal komposti oħra fil-klassi (effetti tal-klassi).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

### Sintomi

Is-sintomi ta' doża eċċessiva jinkludu enċefalopatija (disturbi fis-sensi li jinkludu konfużjoni, alluċinazzjonijiet, sturdament, u koma), mijoklonus, u aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

### Immaniġġjar

Seħħew każijiet ta' doża eċċessiva bi żball meta ngħataw dozi kbar lil pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

F'każ ta' doża eċċessiva severa, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi kompromessa, l-omodijalisi tgħin fit-tneħħija ta' cefepime u enmetazobactam mill-ġisem; id-dijalisi peritoneali ma għandha l-ebda valur (ara sezzjoni 5.2).

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI



## 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriči għal użu sistemiku, antibatteriči li fihom beta-lactam oħrajn, cephalosporins tar-raba' generazzjoni, Kodiċi ATC: J01DE51

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cefepime jeżerċita attività batteriċidali billi jinibixxi s-sintesi tal-ħajt ċellulari tal-peptidoglycan bħala riżultat tal-irbit mal-proteini li jehlu mal-penicillin (PBPs, *penicillin-binding proteins*) u l-inibizzjoni tagħhom. Cefepime huwa ġeneralment stabbli għal idroliżi b'enzimi AmpC tal-klassi C u OXA-48 tal-klassi D.

Enmetazobactam huwa inibitur tal-beta-lactamase tas-sulfone tal-aċidu penicillaniku strutturalment relatat mal-penicillin. Enmetazobactam jehel mal- $\beta$ -lactamases u jipprevjeni l-idroliżi ta' cefepime. Huwa attiv kontra ESBLs tal-klassi A. Enmetazobactam ma jinibixxix b'mod affidabbli carbapenemase KPC tal-klassi A u ma jinibixxix beta-lactamases tal-klassi B, tal-klassi C jew tal-klassi D.

### Reżistenza

Il-mekkaniżmi ta' reżistenza batterika li jistgħu potenzjalment jaffettwaw cefepime-enmetazobactam jinkludu PBPs mutanti jew akkwiziżiti, tnaqqis fil-permeabbiltà tal-membrana ta' barra għal kwalunkwe kompost, effluss attiv ta' kwalunkwe kompost, u enzimi tal- $\beta$ -lactamase refrattarji għall-inibizzjoni minn enmetazobactam u li kapaċi jidrolizzaw cefepime.

### Attività antibatterika flimkien ma' sustanzi oħra

Ma ntwera l-ebda antagoniżmu fi studji ta' taħlit tal-prodotti mediċinali *in vitro* b'cefepime-enmetazobactam u azithromycin, aztreonam, clindamycin, daptomycin, doxycycline, gentamicin, levofloxacin, linezolid, metronidazole, trimethoprim-sulfamethoxazole, jew vancomycin.

### Valuri kritiċi għall-ittejtjar tas-suxxettibbiltà

Kriterji interpretattivi għall-ittejtjar tas-suxxettibbiltà fl-MIC (koncentrazzjoni minima inibitorja) ġew stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika (EUCAST) għal cefepime-enmetazobactam u huma elenkati hawn:

[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)

### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

L-attività antimikrobika ta' cefepime ntweriet li tikkorrelata l-aħjar mal-perċentwal tal-ħin tal-intervall tad-dożaġġ li fih il-koncentrazzjoni tas-sustanza attiva mhux marbuta kienet oġhla mill-MIC ta' cefepime-enmetazobactam (% fT > MIC). Għal enmetazobactam, l-indiċi farmakokinetiku/farmakodinamiku P(K-PD) huwa l-perċentwal tal-ħin tal-intervall tad-dożaġġ li fih il-koncentrazzjoni tas-sustanza attiva mhux marbuta kienet oġhla minn konċentrazzjoni ta' limitu (% fT > C<sub>T</sub>).

### Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

L-effikaċja ntweriet fi studji kliniċi kontra l-patoġeni elenkati taħt kull indikazzjoni li kienu suxxettibbli għal cefepime-enmetazobactam *in vitro*.

*Infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ tal-awrina, inkluż pjelonefrite*

Mikroorganizmi Gram-negattivi:

- *Escherichia coli*

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*

L-effikaċja klinika ma gietx determinata kontra l-patoġeni li ġejjin li huma rilevanti għall-indikazzjonijiet approvati, għalkemm studji *in vitro* jissuggerixxu li dawn ikunu suxxettibbli għal cefepime u cefepime-enmetazobactam fin-nuqqas ta' mekkaniżmi ta' reżistenza akkwiziżiti:

Mikroorganizmi Gram-negattivi:

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

Mikroorganizmi Gram-pożittivi:

- *Staphylococcus aureus* (suxxettibbli għall-methicillin biss)

Data *in vitro* tindika li l-ispeċijiet li ġejjin mhumiex suxxettibbli għal cefepime-enmetazobactam:

- *Enterococcus* spp.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'EXBLIFEP f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' pazjenti b'infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi Gram-negattivi (għall-indikazzjonijiet fil-mira "Trattament ta' infezzjonijiet ikkumplikati tal-apparat tal-awrina (cUTI), inkluż pjelonefrite akuta", "Trattament ta' pulmonite li tittiehed mill-isptar (HAP), inkluża pulmonite assoċjata ma' ventilatur (VAP)" u "It-trattament ta' pazjenti b'batteremija li sseħħ f'assoċjazzjoni ma', jew hija ssuspettata li hija assoċjata ma', kwalunkwe waħda mill-infezzjonijiet imniżżlin hawn fuq") (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara l-ġhoti ġol-vini (IV, *intravenous*) ta' 2 g cefepime u 0.5 g enmetazobactam fuq medda ta' saġhtejn lil pazjenti b'cUTI q8h, l-oġhla konċentrazzjonijiet fil-plażma ( $C_{max}$ ) ivvalutati f'Jum 1 u Jum 7 kienu 87 – 100 µg/mL u 17 – 20 µg/mL għal cefepime u enmetazobactam rispettivament. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fis- $C_{max}$  u l-AUC bejn voluntiera f'saħħithom u pazjenti b'cUTI fl-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

### Distribuzzjoni

Cefepime u enmetazobactam huma distribwiti sew fil-fluwidi u t-tessuti tal-ġisem inkluża l-mukuża tal-bronki. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, il-volum totali tad-distribuzzjoni kien ta' 16.9 L għal cefepime u 20.6 L għal enmetazobactam.

L-irbit ta' cefepime mal-proteini fis-serum huwa madwar 20% u huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni tiegħu fis-serum. Għal enmetazobactam l-irbit mal-proteini fis-serum huwa negligibbli.

Studju tal-fluwidu tar-rita tal-epitelju (ELF, *epithelial lining fluid*) f'voluntiera f'saħħithom wera li cefepime u enmetazobactam għandhom penetrazzjoni simili fil-pulmun sa 73% u 62% wara 8 sigħat mill-bidu tal-infużjoni, rispettivament, b'koeffiċjent tal-bijodistribuzzjoni fAUC (ELF/plażma) matul l-intervall kollu tad-dożaġġ ta' 8 sigħat ta' 47% għal cefepime u 46% għal enmetazobactam.

### Bijotrasformazzjoni

Cefepime huwa metabolizzat sa ċertu punt limitat. Il-metabolit primarju huwa N-methylpyrrolidine (NMP), li jammonta għal madwar 7% tad-doża mogħtija.

Enmetazobactam jgħaddi minn metabolizmu minimu fil-fwied.

### Eliminazzjoni

Kemm cefepime kif ukoll enmetazobactam huma primarjament eliminati permezz tal-kliewi bħala sustanza mhux mibdula.

Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' cefepime 2 g u enmetazobactam 500 mg meta mogħtija flimkien f'pazjenti b'cUTI kienet ta' 2.7 sigħat u 2.6 sigħat, rispettivament.

L-irkupru fl-awrina ta' cefepime mhux mibdul jammonta għal madwar 85% tad-doża mogħtija. Għal enmetazobactam, madwar 90% tad-doża giet eliminata mhux mibdula fl-awrina fuq perjodu ta' 24 siegħa. It-tneħħija medja mill-kliewi għal enmetazobactam kienet 5.4 L/siegħa u t-tneħħija totali medja kienet 8.1 L/siegħa.

M'hemm l-ebda akkumulazzjoni ta' cefepime jew enmetazobactam wara infużjonijiet multipli għol-vini mogħtija kull 8 sigħat għal 7 ijiem f'individwi b'funzjoni normali tal-kliewi.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$ ) u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva fil-plażma maż-żmien (AUC, *area under the curve*) ta' cefepime u enmetazobactam żdiedu b'mod proporzjonat mad-doża fil-medda tad-doži studjata (1 gramma sa 2 grammi għal cefepime u 0.6 grammi sa 4 grammi għal enmetazobactam) meta mogħtija bħala infużjoni waħda għol-vini.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Il-farmakokinetika ta' Cefepime giet investigata f'irġiel u nisa anzjani (ta' 65 sena u aktar). Is-sigurtà u l-effikaċja fil-pazjenti anzjani kienu komparabbli ma' dawk fl-adulti, filwaqt li l-half-life tal-eliminazzjoni kienet kemxejn itwal u t-tneħħija mill-kliewi kienet aktar baxxa f'pazjenti anzjani. Huwa meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani b'funzjoni mnaqqsa tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Analizi tal-PK tal-popolazzjoni għal enmetazobactam ma wriet l-ebda bidla klinikament rilevanti fil-parametri tal-PK f'pazjenti anzjani.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Għal cefepime, mingħajr aġġustament fid-doża, l-AUC<sub>0-inf</sub> hija madwar 1.9 darbiet, 3 darbiet, u 5 darbiet oġhla għal individwi b'indeboliment haġif, moderat, u sever tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi u 12-il darba oġhla għal individwi b'ESRD li saritilhom dijalisi qabel l-ghoti ta' cefepime-enmetazobactam meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi.

Għal enmetazobactam, mingħajr aġġustament fid-doża, l-AUC<sub>0-inf</sub> hija madwar 1.8 darbiet, 3 darbiet, 5 darbiet oghla għal individwi b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi u 11-il darba oghla għal individwi b'ESRD li saritilhom dijalisi qabel l-ghoti ta' cefepime-enmetazobactam meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi.

Biex jinżammu esponimenti sistemici simili għal dawk b'funzjoni normali tal-kliewi, huwa meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Il-half-life medja tal-eliminazzjoni fil-voluntiera fuq emodijalisi (n=6), wara d-dożaġġ, kienet ta' 23.8 sigħat u 16.5 sigħat għal cefepime u enmetazobactam, rispettivament. Bl-emodijalisi, id-doża għandha tingħata immedjatement wara li titlesta d-dijalisi (ara sezzjoni 4.2). L-emodijalisi żiedet it-tneħħija sistemika f'individwi b'ESRD meta saret id-dijalisi wara d-dożaġġ (tneħħija ta' 2.1 L/siegħa u 3.0 L/siegħa għal cefepime u enmetazobactam, rispettivament) meta mqabbla mal-valuri meta d-dijalisi saret qabel id-dożaġġ (tneħħija għal cefepime u enmetazobactam ta' 0.7 L/siegħa u 0.8 L/siegħa, rispettivament).

Għal cefepime, il-half-life kienet ta' 19-il siegħa għal dijalisi peritoneali ambulatorja kontinwa.

#### *Tneħħija miżjuda mill-kliewi*

Is-simulazzjonijiet li użaw il-mudell tal-PK tal-popolazzjoni wrew li l-pazjenti bi tneħħija supranormali tal-kreatinina (> 150 mL/min) kellhom tnaqqis ta' 28% fl-esponiment sistemiku meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (80-150 mL/min). F'din il-popolazzjoni, abbażi ta' kunsiderazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi, huwa rrakkomandat li t-tul tal-infużjoni jittawwal għal 4 sigħat biex jinżamm esponiment sistemiku xieraq (ara sezzjoni 4.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Bl-ghoti ta' doża waħda ta' 1 g, il-kinetika ta' cefepime ma nbidlitx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Enmetazobactam jgħaddi minn metabolizmu minimu fil-fwied u għandu potenzjal baxx għal PK mibdula fil-preżenza ta' indeboliment tal-fwied. Għallhekk, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' cefepime-enmetazobactam għadha ma ġietx evalwata f'pazjenti mit-twelid sa 18-il sena.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Cefepime

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva jew effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma sar l-ebda studju fit-tul fl-annimali biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' riskju ta' kanċer.

#### Enmetazobactam

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika jew effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'enmetazobactam.

#### *Effett tossiku generali*

Sejbiet fil-fwied dipendenti fuq id-doża f'termini ta' akkumulazzjoni epatoċellulari tal-glycogen flimkien ma' židiet fil-piżijiet tal-fwied fil-firien u flimkien ma' deġenerazzjoni/nekrozi ta' ċellola waħda u žieda fil-kolesterol u fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fil-klieb ġew osservati wara 28 jum ta' għoti ta' enmetazobactam darba kuljum ġol-vini waħdu.

L-effetti fuq il-fwied ikkawżati minn enmetazobactam ma nbidlux jew ma aggravawx meta ngħata flimkien ma' cefepime. B'segwitu ta' sa 4 ġimgħat (fil-firien) u sa 13-il ġimgħa (fil-klieb) tal-għoti darba kuljum ġol-vini ta' enmetazobactam u cefepime, ġew osservati effetti avversi korrispondenti fil-fwied (mill-inqas parzjalment riversibbli) b'250/500 mg/kg/jum fil-firien ( $AUC_{0-24}$  195  $\mu\text{g} \cdot \text{siegħa}/\text{mL}$ ) u b'200/400 mg/kg/jum fil-klieb ( $AUC_{0-24}$  639  $\mu\text{g} \cdot \text{siegħa}/\text{mL}$ ). Dawn id-doži jirriżultaw f'marġni ta' esponiment ta' 0.86 darbiet fil-firien u 2.8 darbiet fil-klieb meta mqabbla mal-esponiment fid-doża massima rakkomandata fil-bnedmin ( $AUC_{0-24}$  226  $\mu\text{g} \cdot \text{siegħa}/\text{mL}$ ). Fin-NOAELs ta' 125/250 mg/kg/jum fil-firien u 50/100 mg/kg/jum fil-klieb il-marġni għall-esponiment bid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin kien ta' 0.57 darbiet u 0.71 darbiet, rispettivament.

#### *Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva*

Fl-effett tossiku ta' enmetazobactam fuq is-sistema riproduttiva fil-firien u fil-fniek, giet irreġistrata ossifikazzjoni skeletrika ttardjata (lokalizzata għall-kranju) kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek. Fil-fniek ġew irreġistrati žieda fit-telf wara l-impjantazzjoni, tnaqqis fil-piż medju tal-feti u bidliet skelettriċi (sternu bi sternebre mwahħlin). Dawn l-effetti ġew osservati flimkien ma' effett tossiku fuq l-omm u f'doži klinikament rilevanti. Għalhekk, in-NOAEL għall-firien huwa 250 mg/kg/jum u għall-fniek 50 mg/kg/jum b'marġni għall-esponiment fid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin ta' 1.14 darbiet u 1.10 darbiet, rispettivament.

Fi studju ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-frieħ, ittardjar bi ftit tal-iżvilupp ta' qabel il-ftim u tnaqqis fl-attività motorja għal xi ftit firien maskili matul il-faži tal-maturazzjoni fil-ġenerazzjoni F1. Ma giet osservata l-ebda anormalità fil-frieħ maqtula f'jum 4 wara t-twelid, bl-eċċezzjoni ta' leżjonijiet fis-saqajn ta' wara (rotazzjoni tas-sieq u/jew nefha fis-sieq), li ġew irreġistrati f'2 ifrieħ minn boton differenti fil-ġenerazzjoni F2 b'500 mg/kg/jum. In-NOAEL għall-ġenerazzjoni F1 kien ta' 125 mg/kg/jum u għal effett tossiku fuq l-omm u l-iżvilupp F2 kien 250 mg/kg/jum, b'marġni għall-esponiment fid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin ta' 0.68 darbiet u 1.14 darbiet, rispettivament.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-arginine

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali jew soluzzjonijiet oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

Hemm inkompatibbiltà fiżika-kimika mal-antibijotiċi li ġejjin: metronidazole, vancomycin, gentamicin, tobramycin sulphate u netilmicin sulphate. Jekk tkun indikata terapija oħra fl-istess hin, dawn is-sustanzi għandhom jingħataw separatament.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

#### Wara r-rikostituzzjoni

Il-kunjett rikostitwit għandu jiġi dilwit aktar immedjatament.

## Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 6 sigħat f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C segwiti minn sagħtejn f'temperatura ta' 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinjiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kunjett ta' 20 mL (ħgieġ trasparenti tat-Tip I) b'tapp (lasktu tal-bromobutyl) u sigill li jinfetaħ b'daqqa ta' saba'.

Daqs tal-pakkett ta' 10 kunjetti.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Dan il-prodott mediċinali huwa għall-infużjoni ġol-vini u kull kunjett għandu jintuża darba biss.

Trid tintuża teknika aseptika fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni.

#### Preparazzjoni tad-dożi

Cefepime-enmetazobactam huwa kompatibbli ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose u taħlita ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose u ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride (li fiha 2.5% glucose u 0.45% sodium chloride).

EXBLIFEP jiġi bħala trab xott f'kunjett ta' doża waħda li għalhekk għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar qabel l-infużjoni ġol-vini kif spjegat hawn taħt.

Sabiex tipprepara d-doża meħtieġa għall-infużjoni ġol-vini, irrikostitwixxi l-kunjett kif stabbilit mit-**Tabella 3** hawn taħt:

1. Iġbed 10 mL minn borża tal-infużjoni ta' 250 mL (soluzzjoni għall-injezzjoni kompatibbli) u rrikostitwixxi l-kunjett ta' cefepime-enmetazobactam.
2. Ħawwad bil-mod biex tinħall. Is-soluzzjoni rikostitwita ta' cefepime-enmetazobactam se jkollha koncentrazzjoni ta' cefepime ta' madwar 0.20 g/mL u koncentrazzjoni ta' enmetazobactam ta' madwar 0.05 g/mL. Il-volum finali huwa madwar 10 mL.

ATTENZJONI: IS-SOLUZZJONI RIKOSTITWITA MHIJIEX GĦALL-INJEZZJONI DIRETTA.

Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi dilwita aktar, **minnufih**, f'borża tal-infużjoni ta' 250 mL (soluzzjoni għall-injezzjoni kompatibbli) qabel l-infużjoni ġol-vini. Għad-dilwizzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita, iġbed il-kontenut tal-kunjett rikostitwit għalkollox jew parzjalment u erġa' židu fil-borża tal-infużjoni skont it-**Tabella 3** hawn taħt.

3. L-infużjoni ġol-vini tas-soluzzjoni dilwita għandha titlesta fi żmien 8 sigħat, jekk tinħażen f'kundizzjonijiet imkesshin (jiġifieri, f'temperatura ta' 2° C sa 8 °C; fejn tkun ġiet imkessha għal inqas minn 6 sigħat, qabel ma tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra u mbagħad tingħata f'temperatura tal-kamra fuq perjodu ta' sagħtejn jew 4 sigħat).

**Tabella 3: Preparazzjoni tad-dożi ta' cefepime-enmetazobactam**

<b>Doża ta' cefepime/enmetazobactam</b>	<b>Numru ta' kunjetti li għandhom jiġu rikostitwiti</b>	<b>Volum li għandu jinġibed minn kull kunjett rikostitwit għal aktar dilwizzjoni</b>	<b>Volum finali tal-borża tal-infużjoni</b>
2.5 g (2 g / 0.5 g)	1	Il-kontenut kollu (madwar 10 mL)	250 mL
1.25 g (1 g / 0.25 g)	1	5.0 mL (armi l-porzjon mhux użat)	245 mL
0.625 g (0.5 g / 0.125 g)	1	2.5 mL (armi l-porzjon mhux użat)	242.5 mL

Spezzjona l-kunjett qabel l-użu. Għandu jintuża biss jekk is-soluzzjoni tkun ħielsa mill-fraġ. Uża biss soluzzjonijiet trasparenti.

Bħal cephalosporins oħra, is-soluzzjonijiet ta' cefepime-enmetazobactam jistgħu jiżviluppaw kulur minn isfar sa ambra, skont il-kundizzjonijiet tal-ħażna. Madankollu, dan m'għandu l-ebda influwenza negattiva fuq l-effett tal-prodott.

Is-soluzzjoni ppreparata għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
L-Irlanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1794/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET  
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-  
PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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,  
Il-Portugall

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EXBLIFEP 2 g/0.5 g trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
cefepime/enmetazobactam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih cefepime dihydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 2 g ta' cefepime u 0.5 g ta' enmetazobactam.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

L-arginine.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

10 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu gol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Għal użu ta' darba biss

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-frigġ. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1794/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EXBLIFEP 2 g/0.5 g trab għal konċentrat  
cefepime/enmetazobactam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih cefepime dihydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 2 g ta' cefepime u 0.5 g ta' enmetazobactam.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

L-arginine.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Għal użu ta' darba biss

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-frigġ. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Advanz Pharma Limited  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1794/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### EXBLIFEP 2 g/0.5 g trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni cefepime/enmetazobactam

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum EXBLIFEP u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża EXBLIFEP
3. Kif għandek tuża EXBLIFEP
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen EXBLIFEP
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum EXBLIFEP u għalxiex jintuża

EXBLIFEP huwa antibijotiku. Fih żewġ sustanzi attivi:

- cefepime, li tappartjeni għal grupp ta' antibijotiċi msejha cephalosporins tar-raba' generazzjoni u li tista' toqtol ċerti batterji;
- enmetazobactam, li timblokka l-azzjoni ta' enzimi msejha beta-lactamases. Dawn l-enzimi jagħmlu l-batterji rezistenti għal cefepime billi jkissru l-antibijotiku qabel ma jkun jista' jaħdem. Billi timblokka l-azzjoni tal-beta-lactamases, enmetazobactam tagħmel lil cefepime aktar effettiv biex joqtol lill-batterji.

EXBLIFEP jintuża fl-adulti biex jittratta:

- infezzjonijiet ikkumplikati (severi) fl-apparat tal-awrina (il-bużżieqa tal-awrina u l-kliewi)
- ċerti tipi ta' pulmonite (infezzjoni tal-pulmun) li jseħħu waqt żjara fi sptar

Exblifep jintuża wkoll għat-trattament ta' batteremija (il-preżenza ta' batterji fid-demm) ikkawżata minn, jew possibbilment minhabba, kwalunkwe waħda mill-infezzjonijiet imniżżlin hawn fuq.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża EXBLIFEP

##### Tużax EXBLIFEP

- jekk inti allergiku għal cefepime, enmetazobactam jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal cephalosporins, li huma antibijotiċi li jintużaw biex jimmaniġġjaw firxa wiesgħa ta' infezzjonijiet.
- jekk kellek reazzjoni allergika severa (eż., tqaxxir sever tal-ġilda; nefha tal-wieċ, l-idejn, is-saqajn, ix-xofftejn, l-ilsien jew il-grizmejn; jew diffikultà biex tibra' jew biex tiehu n-nifs) għall-hekk imsejha antibijotiċi li fihom beta-lactam (antibijotiċi bħal penicillins, carbapenems jew monobactams).

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek **qabel** tuża EXBLIFEP jekk:

- inti allergiku għal cephalosporins, penicillins jew antibijotiċi oħra (ara “Tużax Exblifep”)
- għandek jew kellek l-ażżma jew inti sensitiv(a) għal reazzjonijiet allergiċi. It-tabib tiegħek se jiċċekkja għandek xi sinjal ta’ allergiji l-ewwel darba li tingħata din il-medicina (ara sezzjoni 4).
- għandek problemi fil-kliewi. Jista’ jkun li t-tabib tiegħek ikollu jibdel id-doża ta’ din il-medicina.
- għandek xi testijiet tad-demem jew tal-awrina skedati dalwaqt. Din il-medicina tista’ tibdel ir-riżultati ta’ xi testijiet (ara sezzjoni 4).

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek **waqt** li tkun qed tuża EXBLIFEP jekk:

- tiżviluppa dijarea severa u persistenti waqt jew eżatt wara t-trattament. Din tista’ tkun sinjal ta’ infjammazzjoni tal-musrana l-kbira u teħtieġ intervent mediku urġenti.
- tissuspetta li żviluppajt xi infezzjoni ġdida waqt l-użu fit-tul ta’ EXBLIFEP. Din tista’ tkun ikkawżata minn mikroorganismi li mhumiex sensitivi għal cefepime u tista’ teħtieġ li t-trattament b’Exblifep jitwaqqaf temporanjament.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina m’għandhiex tingħata lil tfal taħt it-18-il sena minħabba li m’hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu tagħha f’dan il-grupp ta’ età.

### **Mediċini oħra u EXBLIFEP**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista’ tuża xi mediċini oħra.

B’mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk tuża dawn li ġejjin:

- antibijotiċi oħra, b’mod partikolari aminoglycosides (bħal gentamicin) jew “pilloli tal-pipi” (dijuretici, bħal furosemide). Jekk qed tuża dawn il-mediċini, il-funzjoni tal-kliewi tiegħek għandha tiġi mmonitorjata.
- mediċini li jintużaw biex jipprevjenu d-demem tiegħek milli jagħqad (antikoagulanti li fihom coumarin, bħal warfarin). L-effett tagħhom jista’ jkun akbar meta tiegħu Exblifep.
- ċerti tipi ta’ antibijotiċi (antibijotiċi batterjostatiċi). Dawn jistgħu jaffettwaw kemm jahdem tajjeb EXBLIFEP.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-medicina.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar jekk għandekx tirċievi EXBLIFEP waqt it-tqala.

Exblifep jista’ jgħaddi għal ġol-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda’, it-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew twaqqaf it-terapija b’EXBLIFEP, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

### **Sewqan u thaddim ta’ magni**

Din il-medicina tista’ tikkawża sturdament, li jista’ jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Issuqx jew thaddimx magni sakemm tieqaf thossok stordut(a).

## **3. Kif għandek tuża EXBLIFEP**

It-tabib tiegħek jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa se jagħtuk din il-medicina bħala infużjoni (drip) ġo vina (direttament fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem). Skont it-tip ta’ infezzjoni li għandek u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, l-infużjoni se tingħata fuq medda ta’ saġhtejn jew erba’ siġhat.

Id-doża rakkomandata hija kunjett wieħed (2 g ta’ cefepime u 0.5 g ta’ enmetazobactam) kull 8 siġhat.

It-trattament normalment idum bejn 7 u 14-il jum, skont is-severità u l-post tal-infezzjoni u kif il-gisem tiegħek jirrispondi għat-trattament.

Jekk għandek problemi tal-kliwi, it-tabib tiegħek jista' jkollu jnaqqaslek id-doża jew jibdel kemm spiss jingħatalek EXBLIFEP (ara sezzjoni 2: Twissijiet u prekawzjonijiet).

#### **Jekk tuża EXBLIFEP aktar milli suppost**

Minhabba li dan il-prodott jingħata minn tabib jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa, huwa improbabbli li tingħata wisq EXBLIFEP. Madankollu, avża lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk ikollok xi tħassib.

#### **Jekk tinsa tuża EXBLIFEP**

Jekk taħseb li ma ngħatajt doża ta' EXBLIFEP, għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa immedjatament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

#### **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, ghax jista' jkollok bżonn trattament mediku b'urgenza:**

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000

- reazzjoni anafilattika (allergika) u anġjoedema. Din tista' tkun ta' theddida għall-ħajja. Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jkunu nefha f'daqqa ta' xofftejk, ta' wiċċek, ta' griżmejk jew ta' lsienek; raxx sever; u, problemi biex tibra' jew biex tieħu n-nifs.

**Mhux magħruf:** ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli

- Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika. Reazzjonijiet tal-ġilda estremament qawwija u serji. Ir-reazzjoni avversa tal-ġilda tista' tidher bhala raxx bl-infatet jew mingħajrhom. Jistgħu jseħħu irritazzjoni tal-ġilda, feriti jew nefha fil-ħalq, fil-griżmejn, fl-għajnejn, fl-immieħer u madwar il-ġenitali kif ukoll deni u sintomi li jixbhu lil dawk tal-influenza. Ir-raxxijiet tal-ġilda jistgħu jiżviluppaw fi ħsara mifruxa serja fil-ġilda (tqaxxir tal-epidermi u tal-membrani mukużi superfiċjali) b'konsegwenzi ta' theddida għall-ħajja.

#### **Effetti sekondarji oħra**

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jseħħu wara t-trattament b'Exblifeb jinkludu dawk elenkati hawn taħt

**Komuni hafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

Effett sekondarju osservat fit-testijiet tad-demmm:

- test pożittiv ta' Coombs (test tad-demmm li jiċċekkja hemmx antikorpi li jattakkaw iċ-ċelluli ħomor tad-demmm ta' ġismek)

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- flebite fis-sit tal-infużjoni (infjammazzjoni fis-sit tal-infużjoni, li tikkawża wġiħ, nefha u ħmura tul vina)
- reazzjoni, uġiħ u infjammazzjoni fis-sit tal-infużjoni
- dijarea
- raxx tal-ġilda
- uġiħ ta' ras

Effetti sekondarji osservati fit-testijiet tad-demmm:

- zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fid-demmm

- zieda fil-livelli ta' bilirubina (sustanza prodotta mill-fwied) fid-demmm
- zieda fil-livelli tal-amylase (enzima li tgħin lill-ġisem jiddiġestixxi l-karboidrati) fid-demmm
- zieda fil-livelli ta' lipase (enzima li tgħin lill-ġisem jiddiġestixxi x-xaħam) fid-demmm
- zieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (markatur li jindika ħsara fiċ-ċelluli u fit-tessuti fil-ġisem) fid-demmm
- bidliet fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm tiegħek (*eożinofilja*)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm (*anemija*)
- ittardjar fil-koagulazzjoni tad-demmm (zieda fil-ħin meħtieġ biex id-demmm jagħqad)

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile* (CDAD, *Clostridioides difficile-associated diarrhoea*), dijarea severa bl-uġiħ ikkawżata minn batterja msejha *Clostridioides difficile*
- infezzjoni kkawżata minn fungus fil-halq
- infezzjoni fil-vagina
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira, li tikkawża dijarea, normalment bid-demmm u l-mukus sturdament, dardir, rimettar
- tiħmar il-ġilda, ħorriqija, ħakk
- deni
- infjammazzjoni fis-sit tal-infuzjoni

Effetti sekondarji osservati fit-testijiet tad-demmm:

- livelli baxxi ta' ċerti ċelluli tad-demmm (*lewkopenija, newtrogenija, tromboċitopenija*)
- zieda fil-livelli tal-urea u tal-kreatinina (tipi ta' kejl li jindikaw tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi) fid-demmm

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000

- qtugħ ta' nifs
- uġiħ fl-istonku, stitikezza
- infezzjoni kkawżata minn fungus
- konvulżjoni (aċċessjonijiet)
- tibdil fis-sens tat-togħma
- sensazzjoni ta' tingiż jew nuqqas ta' sensazzjoni fil-ġilda, tniggiż fis-swaba'
- ħakk fiż-żona tal-vagina u l-madwar
- dermatite allergika
- tertir ta' bard
- twessigh tal-vini u l-arterji fil-ġisem

**Mhux magħruf:** ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli

- koma,
- tnaqqis fis-sensi
- enċefalopatija (disturb fil-moħħ ikkawżat minn sustanza li tagħmel il-ħsara jew infezzjoni)
- tibdil fl-istat tas-sensi
- movimenti f'daqqa bla kontroll tal-muskoli
- konfużjoni, alluċinazzjonijiet
- testijiet b'riżultat pożittiv falz tal-glucose fl-awrina
- problemi fil-kliewi (insuffiċjenza jew kwalunkwe bidla strutturali jew disfunzjoni oħra)
- ħruġ ta' demm
- eritema multiforme (raxx tal-ġilda, li jista' jiffurma nfafet, u li jidhru bħal miri zġħar (tikek skuri fin-nofs imdawra b'żona aktar ċara, b'ċirku skur madwar it-tarf).

Effetti sekondarji osservati fit-testijiet tad-demmm:

- livelli baxxi ħafna ta' granulociti, tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (*agranuloċitozi*)
- ċelluli ħomor tad-demmm li jinqerdu malajr wisq (*anemija emolitika*)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm ikkawżati mill-inkapaċità tal-mudullun tiegħek li jipproduċi biżżejjed ċelluli godda (*anemija aplastika*)

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen EXBLIFEP

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħin: Aħzen fil-frigġ (2 °C – 8 °C). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni: Aħzen fil-frigġ (2 °C – 8 °C) għal mhux aktar minn 6 sigħat qabel l-użu.

Mill-perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott medicinali għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih EXBLIFEP

- Is-sustanzi attivi huma cefepime u enmetazobactam.
- Kull kunjett fih cefepime dihydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 2 g ta' cefepime u 0.5 g ta' enmetazobactam.
- Is-sustanza mhux attiva l-oħra hija L-arginine.

### Kif jidher EXBLIFEP u l-kontenut tal-pakkett

EXBLIFEP huwa trab minn abjad sa safrani għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat) li jiġi f'kunjett tal-ħġieg ta' 20 mL b'tapp tal-lasktu tal-bromobutyl u sigill li jinfecta b'daqqa ta' saba'.

Daqs tal-pakkett ta' 10 kunjetti.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

### Manifattur

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,  
Il-Portugall

## Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

### Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

#### Preparazzjoni tas-soluzzjoni

Dan il-prodott medicinali huwa għall-infuzjoni ġol-vini u kull kunjett għandu jintuża darba biss.

Trid tintuża teknika asettika fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni.

#### Preparazzjoni tad-dożi

Cefepime-enmetazobactam huwa kompatibbli ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose u taħlita ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose u ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride (li fiha 2.5% glucose u 0.45% sodium chloride).

EXBLIFEP jiġi bħala trab xott f'kunjett ta' doża waħda li għalhekk għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar qabel l-infuzjoni ġol-vini kif spjegat hawn taħt.

Sabiex tipprepara d-doża meħtieġa għall-infuzjoni ġol-vini, irrikostitwixxi l-kunjett kif stabbilit mit-**Tabella 1** hawn taħt:

1. Iġbed 10 mL minn borża tal-infuzjoni ta' 250 mL (soluzzjoni għall-injezzjoni kompatibbli) u rrikostitwixxi l-kunjett ta' cefepime-enmetazobactam.
2. Hawwad bil-mod biex tinħall. Is-soluzzjoni rikostitwita ta' cefepime-enmetazobactam se jkollha konċentrazzjoni ta' cefepime ta' madwar 0.20 g/mL u konċentrazzjoni ta' enmetazobactam ta' madwar 0.05 g/mL. Il-volum finali huwa madwar 10 mL.

**ATTENZJONI: IS-SOLUZZJONI RIKOSTITWITA MHIJIEX GĦALL-INJEZZJONI DIRETTA.**

Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi dilwita aktar, **minnufih**, f'borża tal-infuzjoni ta' 250 mL (soluzzjoni għall-injezzjoni kompatibbli) qabel l-infuzjoni ġol-vini. Għad-dilwizzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita, iġbed il-kontenut tal-kunjett rikostitwit għalkollox jew parzjalment u erġa' židu fil-borża tal-infuzjoni skont it-**Tabella 1** hawn taħt.

3. L-infuzjoni ġol-vini tas-soluzzjoni dilwita għandha titlesta fi żmien 8 sigħat, jekk tinħażen f'kundizzjonijiet imkesshin (jiġifieri, f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C; fejn tkun għet imkessha għal inqas minn 6 sigħat, qabel ma tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra u mbagħad tingħata f'temperatura tal-kamra fuq perjodu ta' sagħtejn jew 4 sigħat).

**Tabella 1: Preparazzjoni tad-doži ta' cefepime-enmetazobactam**

<b>Doża ta' cefepime/enmetazobactam</b>	<b>Numru ta' kunjetti li ghandhom jiġu rikostitwiti</b>	<b>Volum li ghandu jingibed minn kull kunjett rikostitwit għal aktar dilwizzjoni</b>	<b>Volum finali tal-borża tal-infużjoni</b>
2.5 g (2 g / 0.5 g)	1	Il-kontenut kollu (madwar 10 mL)	250 mL
1.25 g (1 g / 0.25 g)	1	5.0 mL (armi l-porzjon mhux użat)	245 mL
0.625 g (0.5 g / 0.125 g)	1	2.5 mL (armi l-porzjon mhux użat)	242.5 mL

Spezzjona l-kunjett qabel l-użu. Għandu jintuża biss jekk is-soluzzjoni tkun ħielsa mill-frac. Uża biss soluzzjonijiet trasparenti.

Bhal cephalosporins oħra, is-soluzzjonijiet ta' cefepime-enmetazobactam jistgħu jiżviluppaw kulur minn isfar sa ambra, skont il-kundizzjonijiet tal-ħażna. Madankollu, dan m'għandu l-ebda influwenza negattiva fuq l-effett tal-prodott.

Is-soluzzjoni ppreparata għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jntrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.