

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera cefepimu dichlorowodorek jednowodny odpowiadający 2 g cefepimu i 0,5 g enmetazobaktamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek o barwie białej do żółtawej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

EXBLIFEP jest wskazany do leczenia następujących zakażeń u dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek
- szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora

Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

W powikłanych zakażeniach dróg moczowych, w tym odmiedniczkowym zapaleniu nerek, zalecana dawka dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi 2,0 g/0,5 g cefepimu/enmetazobaktamu co 8 godzin podawane w postaci wlewu dożylnego trwającego 2 godziny.

W przypadku pacjentów z nasilonym klirensen nerkowym (eGFR > 150 ml/min) zaleca się wydłużenie czasu infuzji do 4 godzin (patrz punkt 5.2).

W szpitalnym zapaleniu płuc, w tym zapaleniu płuc związanym ze stosowaniem respiratora, zalecana dawka dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi 2,0 g/0,5 g cefepimu/enmetazobaktamu co 8 godzin podawane w infuzji dożylny przez 4 godziny.

Zazwyczaj leczenie prowadzi się przez 7 do 10 dni. Ogólnie, produkt leczniczy należy podawać przez nie mniej niż 7 dni i nie dłużej niż 14 dni. W przypadku pacjentów z bakteriecią może być konieczne leczenie przez maksymalnie 14 dni.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczna zmiana dawki produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku wyłącznie ze względu na wiek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaleca się zmianę dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy mają bezwzględny szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min (patrz punkt 5.2). Zalecana dawka u pacjentów z różnymi stopniami czynności nerek została podana w Tabeli 1.

Pacjenci poddawani ciągłemu leczeniu nerkozastępczemu wymagają większej dawki niż pacjenci poddawani hemodializom. U pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu nerkozastępczemu dawkę trzeba zmienić w oparciu o klirens CRRT ( $CL_{CRRT}$  w ml/min).

U pacjentów ze zmienną czynnością nerek należy monitorować stężenia kreatyniny w surowicy i eGFR co najmniej codziennie i odpowiednio dostosowywać dawkę.

W przypadku pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym zapaleniem płuc związanym ze stosowaniem respiratora, czas infuzji powinien wynosić 4 godziny niezależnie od statusu zaburzenia czynności nerek.

**Tabela 1: Zalecana dawka produktu leczniczego EXBLIFEP u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek**

<b>Bezwzględne eGFR (ml/min)</b>	<b>Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego EXBLIFEP (cefepim i enmetazobaktam)</b>	<b>Przerwa pomiędzy dawkami</b>
Łagodne (60 - <90)	cefepim 2 g i enmetazobaktam 0,5 g	co 8 godzin
Umiarkowane (30 - <60)	cefepim 1 g i enmetazobaktam 0,25 g	co 8 godzin
Ciężkie (15 - <30)	cefepim 1 g i enmetazobaktam 0,25 g	co 12 godzin
Schyłkowa niewydolność nerek (<15)	cefepim 1 g i enmetazobaktam 0,25 g	co 24 godziny
Pacjenci wymagający hemodializy	cefepim 1 g i enmetazobaktam 0,25 g dawka wysycająca pierwszego dnia leczenia, a następnie cefepim 0,5 g i enmetazobaktam 0,125 g (co 24 godziny, ale po sesji hemodializy w dniach prowadzenia hemodializy)	co 24 godziny
Pacjenci poddawani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej	cefepim 2 g i enmetazobaktam 0,5 g	Co 48 godzin

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczna zmiana dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EXBLIFEP u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy EXBLIFEP podaje się w infuzji dożylniej.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek środek przeciwbakteryjny należący do cefalosporyn.
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężkie reakcje skórne) na jakikolwiek inny rodzaj beta-laktamowego środka przeciwbakteryjnego (np. penicyliny, karbapenemy lub monobaktamy).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano poważne, sporadycznie prowadzące do zgonu reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu cefepimu i cefepimu z enmetazobaktamem (patrz punkt 4.3 i 4.8).

Pacjenci z wywiadem wskazującym na nadwrażliwość na inne antybiotyki beta-laktamowe mogą wykazywać też nadwrażliwość na cefepim z enmetazobaktamem. Przed rozpoczęciem leczenia należy zebrać staranny wywiad w celu ustalenia, czy u pacjenta występowały wcześniej reakcje nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe (patrz punkt 4.3).

Cefepim z enmetazobaktamem należy podawać ostrożnie pacjentom z wywiadem wskazującym na astmę lub skazę alergiczną.

Pacjenta należy uważnie monitorować podczas podawania pierwszej dawki produktu leczniczego. W razie wystąpienia reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie doraźne.

#### Zaburzenia czynności nerek

Należy dostosować dawkę w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy mają bezwzględny eGFR poniżej 60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania cefepimu/enmetazobaktamu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli dawka nie została zmniejszona, zgłaszano przemijającą encefalopatię (zaburzenia świadomości ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (również niedrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek. W niektórych przypadkach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zgłaszano toksyczne działanie na układ nerwowy pomimo skorygowania dawki.

Należy uważnie monitorować czynność nerek w razie stosowania produktów leczniczych o potencjalnym działaniu toksycznym na nerki, takich jak aminoglikozydy i silne diuretyki, jednocześnie z cefepimem i enmetazobaktamem.

### Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* (CDAD)

Podczas stosowania cefepimu wraz z enmetazobaktamem zgłaszano CDAD o stopniu ciężkości wahającym się od łagodnej biegunki do śmiertelnego zapalenia płuc. CDAD należy brać pod uwagę u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po podawaniu cefepimu wraz z enmetazobaktamem. Należy rozważyć przerwanie leczenia cefepimem wraz z enmetazobaktamem oraz zastosowanie środków podtrzymujących wraz z podawaniem specyficznego leczenia *C. difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

### Niewrażliwe drobnoustroje

Stosowanie cefepimu wraz z enmetazobaktamem może doprowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów, co może wymagać przerwania leczenia lub zastosowania innych odpowiednich środków.

### Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki produktu leczniczego w oparciu o wiek. Ze względu na większe prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek u osób w wieku podeszłym należy zachować ostrożność podczas wyboru dawki i monitorować czynność nerek.

### Ograniczenia danych klinicznych

#### *Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora*

Stosowanie cefepimu wraz z enmetazobaktamem do leczenia pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym zapaleniem płuc związanym ze stosowaniem respiratora, opiera się na doświadczeniach z samym cefepimem i analizach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych dla cefepimu wraz z enmetazobaktamem.

### Ograniczenia spektrum działania przeciwbakteryjnego

Cefepim wykazuje niewielkie działanie lub brak działania na większość mikroorganizmów Gram-dodatnich i bakterii beztlenowych (patrz punkty 4.2 i 5.1). Jeśli wiadomo, lub podejrzewa się, że te patogeny przyczyniają się do procesu zakaźnego, należy zastosować dodatkowe środki przeciwbakteryjne.

Spektrum działania hamującego enmetazobaktamu obejmuje klasę A beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania (ESBL). Enmetazobaktam nie hamuje w sposób wiarygodny karbapenemazy klasy A karbapenemazy *Klebsiella pneumoniae* i nie hamuje beta-laktamaz klasy B, klasy C ani klasy D. Cefepim na ogół zachowuje stabilność wobec hydrolizy przez enzymy należące do klasy C AmpC oraz klasy D OXA-48 (patrz punkt 5.1).

### Wpływ na badania serologiczne

Podczas leczenia cefepimem wraz z enmetazobaktamem, podobnie jak przy leczeniu cefepimem, może wystąpić dodatni wynik pośredniego i bezpośredniego testu Coombsa bez oznak hemolizy.

Antybiotyki cefalosporynowe mogą powodować fałszywie dodatnią reakcję przy wykrywaniu glukozy w moczu za pomocą testu redukcji miedzi (roztwór Benedicta lub Fehlinga albo z tabletkami Clinitest), ale nie przy stosowaniu testów enzymatycznych (oksydaza glukozowa) w celu wykrywania glikozurii. Z tego powodu zaleca się badanie obecności glukozy z zastosowaniem metody enzymatycznej oksydazy glukozowej.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z enmetazobaktamem.

Jednak na podstawie badań *in vitro* i ze względu na drogi eliminacji potencjał interakcji farmakokinetycznych enmetazobaktamu uznaje się za niski.

Jednoczesne leczenie antybiotykami bakteriostatycznymi może wpływać na działanie antybiotyków beta-laktamowych. Antybiotyki cefalosporynowe mogą nasilać działanie kumarynowych antykoagulantów, co obserwuje się w przypadku cefepimu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania cefepimu z enmetazobaktamem u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję przy odpowiedniej ekspozycji klinicznej na enmetazobaktam, ale bez oznak działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Enmetazobaktam można stosować w okresie ciąży wyłącznie w razie wyraźnych wskazań i tylko wtedy, gdy korzyści dla matki przewyższają zagrożenie dla dziecka.

##### Karmienie piersią

Dane fizyko-chemiczne sugerują przenikanie cefepimu z enmetazobaktamem do mleka ludzkiego. Wykazano też przenikanie cefepimu z enmetazobaktamem do mleka szczurów. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie cefepimem z enmetazobaktamem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Nie badano wpływu cefepimu z enmetazobaktamem na płodność ludzi. Nie obserwowano upośledzenia płodności u samców i samic szczurów leczonych cefepimem lub enmetazobaktamem (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

EXBLIFEP wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Możliwe reakcje niepożądane, takie jak zaburzenia świadomości, zawroty głowy, splątanie lub omamy, mogą zmieniać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi, które występowały w badaniu Fazy III były: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (4,8%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,5%), biegunka (2,9%) i zapalenie żyły w miejscu podania infuzji (1,9%). Poważne działanie niepożądane w postaci zapalenia jelita grubego wywołanego przez *Clostridioides difficile* wystąpiło u 0,2% (1/516) pacjentów.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące reakcje niepożądane zgłaszano podczas stosowania cefepimu w monoterapii podczas badań klinicznych lub w trakcie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do

obrotu i (lub) zidentyfikowano podczas badań Fazy II i /lub Fazy III z cefepimem i enmetazobaktamem.

Reakcje niepożądane są klasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową, preferowanymi terminami terminologii MedDRA. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2. Częstość reakcji niepożądanych według układów i narządów**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Preferowany termin MedDRA
<b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>	Niezbyt często	Biegunka związana z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> , kandydoza jamy ustnej <sup>a</sup> , zakażenie pochwy
	Rzadko	Zakażenie drożdżakami <i>Candida</i> <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Dodatni odczyn Coombsa <sup>a</sup>
	Często	Wydłużenie czasu protrombinowego <sup>a</sup> , wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji <sup>a</sup> , niedokrwistość <sup>a</sup> , eozynofilia <sup>a</sup>
	Niezbyt często	Małopłytkowość, leukopenia <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup>
	Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna <sup>b</sup> , niedokrwistość hemolityczna <sup>b</sup> , agranulocytoza <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna <sup>a</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>a</sup> , alergiczne zapalenie skóry
	Nieznana	wstrząs anafilaktyczny <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Nieznana	Fałszywie dodatni wynik oznaczenia glukozy w moczu <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Nieznana	Stan splątania <sup>a</sup> , omamy <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Rzadko	Drgawki <sup>a</sup> , parestezje <sup>a</sup> , zaburzenia smaku
	Nieznana	Śpiączka <sup>a</sup> , stupor <sup>a</sup> , encefalopatia <sup>a</sup> , zaburzenia świadomości <sup>a</sup> , mioklonie <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Zapalenie żyły w miejscu podania infuzji
	Rzadko	Rozkurcz naczyń <sup>a</sup>
	Nieznana	Krwotok <sup>b</sup>
<b>Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Rzadko	Duszność <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	Biegunka

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Preferowany termin MedDRA</b>
	Niezbyt często	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego, nudności, wymioty
	Rzadko	Ból brzucha, zaparcia
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Rumień, pokrzywka, świąd
	Nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka <sup>b</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>b</sup> , rumień wielopostaciowy <sup>b</sup>
<b>Zaburzenia nerek i układu moczowego</b>	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Nieznana	Niewydolność nerek <sup>a</sup> , nefropatia toksyczna <sup>b</sup>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Rzadko	Świąd sromu i pochwy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Często	Reakcja w miejscu podania infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja zapalna w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Gorączka <sup>a</sup> , reakcja zapalna w miejscu podania wlewu
	Rzadko	Dreszcze <sup>a</sup>
<b>Badania diagnostyczne</b>	Często	Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej

<sup>a</sup>: Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu tylko cefepimu.

<sup>b</sup>: Reakcje niepożądane, które w powszechnym odczuciu można przypisać innym związkom z tej klasy (efekt klasy).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy



Objawy przedawkowania obejmują encefalopatię (zaburzenia świadomości ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (patrz punkt 4.8).

### Leczenie

Przypadkowe przedawkowanie występowało po podawaniu dużych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W razie ciężkiego przedawkowania, szczególnie w przypadku pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, hemodializa pomoże usunąć cefepim i enmetazobaktam z organizmu. Dializa otrzewnowa nie wykazuje skuteczności (patrz punkt 5.2).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie, inne antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyny IV generacji kod ATC: J01DE51

#### Mechanizm działania

Cefepim wywiera działanie bakteriobójcze poprzez hamowanie syntezy złożonej z peptydoglikanów ściany komórkowej w wyniku wiązania z białkami wiążącymi penicyliny (PBP, ang. penicillin-binding proteins) i ich hamowanie. Cefepim wykazuje ogólnie odporność na hydrolizę przez enzymy AmpC klasy C i OXA-48 klasy D.

Enmetazobaktam jest związkiem sulfonowym kwasu penicylanowego, wykazującym działanie hamujące beta-laktamazy, strukturalnie związanym z penicyliną. Enmetazobaktam wiąże się z beta-laktamazami i zapobiega hydrolizie cefepimu. Wykazuje aktywność przeciw ESBL klasy A.

Enmetazobaktam nie hamuje w sposób wiarygodny karbapenemazy klasy A KPC ani nie hamuje beta-laktamaz klasy B, klasy C ani klasy D.

#### Oporność na lek

Mechanizmy oporności bakteryjnej, które mogłyby potencjalnie wpływać na cefepim z enmetazobaktamem obejmują zmutowane lub nabyte PBP, zmniejszoną przepuszczalność błony zewnętrznej dla któregoś ze związków, aktywny transport któregoś ze związków na zewnątrz komórki i enzymy beta-laktamaz odporne na hamowanie przez enmetazobaktam i zdolne do hydrolizowania cefepimu.

#### Działanie przeciwbakteryjne w skojarzeniu z innymi środkami

Nie wykazano antagonistycznego działania w badaniach *in vitro* dotyczących skojarzeń produktów leczniczych obejmujących cefepim z enmetazobaktamem i azytromycynę, aztreonam, klindamycynę, daptomycynę, doksyklicynę, gentamycynę, lewofloksacynę, linezolid, metronidazol, trimetoprim z sulfametoksazolem lub wankomycyną.

#### Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla cefepimu z enmetazobaktamem. Są one wymienione tutaj:

[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)

## Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że aktywność przeciwbakteryjna cefepimu jest najlepiej skorelowana z odsetkiem czasu przerw pomiędzy dawkami, w których stężenie wolnej substancji czynnej było większe niż MIC cefepimu z enmetazobaktamem (%fT>MIC). W przypadku enmetazobaktamu wskaźnik farmakokinetyki/farmakodynamiki P(K-PD) stanowi odsetek czasu przerw pomiędzy dawkami, w których stężenie wolnej substancji czynnej było większe niż stężenie progowe (%fT>C<sub>T</sub>).

## Skuteczność kliniczna wobec konkretnych drobnoustrojów chorobotwórczych

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność wobec wymienionych pod każdym wskazaniem patogenów, które były *in vitro* wrażliwe na cefepim z enmetazobaktamem.

### *Powikłane zakażenia układu moczowego w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek*

Drobnoustroje Gram-ujemne:

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

Nie ustalono skuteczności klinicznej wobec następujących patogenów, które mają znaczenie dla zatwierdzonych wskazań, chociaż badania *in vitro* sugerują, że byłyby wrażliwe na cefepim i cefepim z enmetazobaktamem przy braku nabytych mechanizmów oporności:

Drobnoustroje Gram-ujemne:

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

Drobnoustroje Gram-dodatnie:

- *Staphylococcus aureus* (tylko metycylinowrażliwy)

Dane *in vitro* wskazują, że następujące gatunki nie są wrażliwe na cefepim z enmetazobaktamem:

- *Enterococcus* spp.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego EXBLIFEP w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje gram ujemne (w dopuszczonych wskazaniach: „Leczenie powikłanych zakażeń układu moczowego, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek”, „Leczenie szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego ze stosowaniem respiratora” oraz „Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami”) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wełnianie

Po dożylnym podawaniu 2 g cefepimu i 0,5 g enmetazobaktamu w ciągu 2 godzin co 8 godzin pacjentom z powikłanym zakażeniem dróg moczowych, maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) ocenione w Dniu 1. i Dniu 7. wynosiło 87–100  $\mu\text{g/ml}$  i 17–20  $\mu\text{g/ml}$  odpowiednio dla cefepimu i enmetazobaktamu.

Nie było istotnej różnicy w zakresie  $C_{max}$  i AUC pomiędzy zdrowymi ochotnikami a pacjentami w powikłanym zakażeniem dróg moczowych w populacyjnej analizie PK.

### Dystrybucja

Cefepim i enmetazobaktam są dobrze dystrybuowane w płynach i tkankach organizmu, w tym w błonie śluzowej oskrzeli. Na podstawie populacyjnej analizy PK, całkowita objętość dystrybucji wynosiła 16,9 l dla cefepimu i 20,6 l dla enmetazobaktamu.

Wiązanie cefepimu przez białka osocza wynosi około 20% i nie zależy od jego stężenia w surowicy. W przypadku enmetazobaktamu wiązanie z białkami osocza jest pomijalne.

Badanie płynu powlekającego nabłonek dróg oddechowych (ELF) u zdrowych ochotników wykazało, że penetracja cefepimu i enmetazobaktamu do płuc jest podobna i wynosi maksymalnie, odpowiednio, 73% i 62% po upływie 8 godzin od rozpoczęcia infuzji, przy współczynniku biodystrybucji fAUC (ELF/osocze) w ciągu całej 8-godzinnej przerwy wynoszącym 47% dla cefepimu i 46% dla enmetazobaktamu.

### Metabolizm

Cefepim ulega metabolizmowi w małym stopniu. Głównym metabolitem jest N-metylopirolidyna, która stanowi ok. 7% podanej dawki.

Enmetazobaktam ulega minimalnemu metabolizmowi w wątrobie.

### Eliminacja

Zarówno cefepim, jak i enmetazobaktam są wydalane głównie przez nerki w postaci niezmienionej.

Średni czas półtrwania w fazie eliminacji dla 2 g cefepimu i 500 mg enmetazobaktamu przy podawaniu ich łącznie wynosił u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowym, odpowiednio, 2,7 godzin i 2,6 godzin.

Około 85% podanej dawki cefepimu wydalana się w postaci niezmienionej z moczem.

W przypadku enmetazobaktamu około 90% dawki było wydalane w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 24 godzin. Średni klirens nerkowy dla enmetazobaktamu wynosił 5,4 l/h, a średni całkowity klirens wynosił 8,1 l/h.

Po wielokrotnych infuzjach dożylnych podawanych co 8 godzin przez 7 dni u osób z prawidłową czynnością nerek nie następowała kumulacja cefepimu ani enmetazobaktamu.

### Liniowość lub nieliniowość

Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) i pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) dla cefepimu i enmetazobaktamu wzrastały proporcjonalnie wraz z dawką w badanym zakresie dawek (1 gram do 2 gramów dla cefepimu i 0,6 grama do 4 gramów dla enmetazobaktamu) po podawaniu z pojedynczej infuzji dożylny.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Farmakokinetykę cefepimu badano u mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku (65 lat i powyżej).

Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku były porównywalne z osobami dorosłymi, natomiast okres półtrwania w fazie eliminacji był nieco dłuższy, a klirens nerkowy niższy u pacjentów w podeszłym wieku. Zmiana dawki jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku z obniżoną czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Populacyjna analiza PK dla enmetazobaktamu nie wykazywała żadnych klinicznie znaczących zmian parametrów PK u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W przypadku cefepimu, bez zmiany dawki  $AUC_{0inf}$  jest odpowiednio około 1,9-krotnie, 3-krotnie i 5-krotnie wyższe u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek i 12-krotnie większe u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy byli poddawani dializom przed podaniem cefepimu z enmetazobaktamem w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek.

W przypadku cefepimu, bez zmiany dawki  $AUC_{0inf}$  jest odpowiednio około 1,8-krotnie, 3-krotnie i 5-krotnie wyższe u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek i 11-krotnie większe u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy byli poddawani dializom przed podaniem cefepimu z enmetazobaktamem w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek.

W celu utrzymania podobnych ekspozycji ogólnoustrojowych jak w przypadku prawidłowej czynności nerek konieczna jest zmiana dawki (patrz punkt 4.2).

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji u ochotników poddawanych hemodializie (n=6), po podaniu dawki wynosił odpowiednio 23,8 godzin i 16,5 godzin dla cefepimu i enmetazobaktamu. Przy hemodializie dawkę należy podawać niezwłocznie po ukończeniu dializy (patrz punkt 4.2). Hemodializa zwiększała ogólnoustrojowy klirens u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, gdy dializę przeprowadzano po podaniu dawki (klirens 2,1 l/h i 3,0 l/h, odpowiednio dla cefepimu i enmetazobaktamu) w porównaniu z wartościami w sytuacji, gdy dializę przeprowadzano przed podaniem dawki (klirens dla cefepimu i enmetazobaktamu, odpowiednio, 0,7 l/h i 0,8 l/h).

Dla cefepimu okres półtrwania wynosił 19 godzin w przypadku ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

#### *Nasilony klirens nerkowy*

Symulacja przy użyciu modelu populacyjnej PK wykazała, że pacjenci z większym niż prawidłowy klirens kreatyniny (>150 ml/min) wykazywali spadek ogólnoustrojowej ekspozycji o 28% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (80–150 ml/min). W tej populacji, na podstawie rozważań farmakokinetycznych-farmakodynamicznych, przedłużenie czasu trwania infuzji jest zalecane dla utrzymania odpowiedniej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 1,0 g kinetyka cefepimu była niezmienną u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Enmetazobaktam ulega minimalnemu metabolizmowi w wątrobie i ma niski potencjał zmiany PK przy zaburzeniach czynności wątroby. Nie jest więc wymagana zmiana dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetyka cefepimu z enmetazobaktamem nie została jeszcze oceniona u pacjentów w wieku od urodzenia do 18 lat.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Cefepim

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dla oceny potencjalnego działania rakotwórczego.

#### Enmetazobaktam

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości enmetazobaktamu.

#### *Ogólne działanie toksyczne*

Po 28 dniach podawania dożylnie raz na dobę samego enmetazobaktamu zaobserwowano zależne od dawki zmiany w wątrobie – u szczurów nagromadzenie glikogenu w komórkach wątroby, któremu towarzyszyło zwiększenie masy wątroby oraz zwyrodnienie torbielowate i martwica pojedynczych komórek, podwyższone stężenie cholesterolu i enzymów wątrobowych u psów.

Wpływ enmetazobaktamu na wątrobę nie ulegał zmianie ani nasileniu, gdy podawano go razem z cefepimem. Po maksymalnie 4 tygodniach (u szczurów) i 13 tygodniach (u psów) podawania dożylnie raz na dobę enmetazobaktamu i cefepimu, obserwowano powiązane niepożądane działania na wątrobę (co najmniej częściowo przemijające) po dawkach 250/500 mg/kg/dobę u szczurów ( $AUC_{0-24}$  195  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) oraz po dawkach 200/400 mg/kg/dobę u psów ( $AUC_{0-24}$  639  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Zastosowane tych dawek skutkuje osiągnięciem marginesu narażenia stanowiącego 0,86 -krotność u szczurów oraz 2,8-krotność u psów w odniesieniu do ekspozycji po maksymalnej zalecanej dawce u ludzi ( $AUC_{0-24}$  226  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Dla dawek NOAEL (ang. no observed adverse effects level), wynoszących 125/250 mg/kg/dobę u szczurów i 50/100 mg/kg/dobę u psów, margines narażenia stanowił, odpowiednio, 0,57-krotność i 0,71-krotność narażenia po maksymalnej zalecanej dawce u ludzi.

#### *Toksyczny wpływ na rozród*

W odniesieniu do toksycznego wpływu enmetazobaktamu na rozród szczurów i królików odnotowano opóźnienie kostnienia szkieletu (zlokalizowane, dotyczące czaszki), zarówno u szczurów, jak i królików. U królików odnotowano zwiększenie liczby utrat ciąży w fazie poimplantacyjnej, mniejszą średnią masę płodu i zmiany szkieletu (mostek ze złaniem segmentów mostka płodowego). Te działania obserwowano wraz z toksycznym działaniem na matkę i po znaczących klinicznie dawkach. Tym samym NOAEL dla szczurów wynosi 250 mg/kg/dobę, dla królików 50 mg/kg/dobę z marginesem w odniesieniu do ekspozycji po maksymalnej zalecanej dawce u ludzi wynoszącym odpowiednio 1,14-krotność i 1,10-krotność.

W badaniach na szczurach dotyczących okresu około- i poporodowego w pokoleniu F1 zaobserwowano mniejszą masę potomstwa, niewielkie opóźnienie rozwoju przed zakończeniem karmienia przez matkę i zmniejszoną aktywność motoryczną kilku samców w fazie dojrzewania. Nie obserwowano nieprawidłowości u młodych oddzielonych w dniu 4. *post partum*, z wyjątkiem uszkodzeń tylnych łap (rotacja i(lub) obrzęk), które odnotowano w 2 młodych z różnych miotów w pokoleniu F2 po stosowaniu 500 mg/kg/dobę. NOAEL dla pokolenia F1 wynosił 125 mg/kg/dobę, a względem toksycznego wpływu na matkę i rozwoju pokolenia F2 — 250 mg/kg/dobę z marginesem w odniesieniu do ekspozycji po maksymalnej zalecanej dawce u ludzi wynoszącym odpowiednio 0,68-krotność i 1,14-krotność.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Istnieje fizyko-chemiczna niezgodność z następującymi antybiotykami: metronidazolem, wankomycyną, gentamycyną, siarczanem tobramycyny i siarczanem netylmycyny. W razie wskazań do jednoczesnej terapii, takie środki należy podawać oddzielnie.

## 6.3 Okres ważności

2 lata.

### Po rekonstytucji

Zrekonstruowaną zawartość fiołki należy niezwłocznie dalej rozcieńczać.

### Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas przechowywania przez nie więcej niż 6 godzin w przypadku przechowywania w temperaturze 2°C–8°C, a następnie przez 2 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego produkt leczniczy powinien być wykorzystany niezwłocznie. Jeśli nie zostanie zużyty niezwłocznie, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C –8°C).

Fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka o pojemności 20 ml (szkło przezroczyste typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa) i kapsłem typu *flip-off*.

Wielkość opakowania: 10 fiołek.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do infuzji dożyłnej, a każda fiołka jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przy przygotowaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać techniki aseptycznej.

### Przygotowanie dawek

Cefepim z enmetazobaktamem jest zgodny z roztworem chlorku sodowego 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztworem 5% glukozy do wstrzykiwań oraz połączeniem roztworu glukozy do

wstrzykiwań i roztworu chlorku sodowego do wstrzykiwań (zawierającego 2,5 % glukozy i 0,45% chlorku sodowego).

Produkt leczniczy EXBLIFEP jest dostarczany w postaci suchego proszku w fiolkach zawierających pojedynczą dawkę. Przed infuzją dożylną proszek wymaga rekonstrukcji i dalszego rozcieńczenia w sposób opisany poniżej.

Aby przygotować wymaganą dawkę do infuzji dożylnej, należy dokonać rekonstrukcji zawartości fiołki, w sposób określony w **Tabeli 3**, poniżej:

1. Pobrać 10 ml płynu z worka do infuzji zawierającego 250 ml (zgodnego roztworu do wstrzykiwań) i dokonać rekonstrukcji zawartości fiołki z cefepimem i enmetazobaktamem.
2. Delikatnie wymieszać do rozpuszczenia. Zrekonstruowany roztwór cefepimu z enmetazobaktamem będzie w przybliżeniu wykazywał stężenie cefepimu wynoszące 0,20 g/ml oraz stężenie enmetazobaktamu wynoszące 0,05 g/ml. Objętość końcowa wynosi około 10 ml.  
**UWAGA: ZREKONSTRUOWANY ROZTWÓR NIE JEST PRZEZNACZONY DO BEZPOŚREDNIEGO WSTRZYKNIĘCIA**

Przed infuzją dożylną zrekonstruowany roztwór musi być dalej niezwłocznie rozcieńczony w worku infuzyjnym o objętości 250 ml (zgodnego roztworu do wstrzykiwań). Aby rozcieńczyć zrekonstruowany roztwór, należy pobrać całą zrekonstruowaną zawartość fiołki, lub jej część, i dodać z powrotem do worka infuzyjnego, jak podano w **Tabeli 3** poniżej.

3. Infuzja dożylna rozcieńczonego roztworu musi zostać ukończona w ciągu 8 godzin, w razie przechowywania w warunkach chłodniczych (tzn. w temperaturze 2°C–8°C. Jeśli roztwór był przechowywany w lodówce przez mniej niż 6 godzin, przed infuzją powinien osiągnąć temperaturę pokojową, a następnie być podany w temperaturze pokojowej przez 2 lub 4 godziny).

**Tabela 3: Przygotowanie dawek cefepimu z enmetazobaktamem**

<b>Dawka cefepimu/enmetazobaktamu</b>	<b>Liczba fiołek do rekonstrukcji</b>	<b>Objętość roztworu do pobrania z każdej zrekonstruowanej fiołki do dalszego rozcieńczenia</b>	<b>Końcowa objętość worka infuzyjnego</b>
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Cała zawartość (około 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (wyrzucić niezużyta część)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (wyrzucić niezużyta część)	242,5 ml

Przed użyciem dokonać oceny wzrokowej fiołki. Roztwór można używać tylko wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych. Należy używać wyłącznie przezroczyste roztwory.

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, roztwory cefepimu z enmetazobaktamem mogą przybrać kolor żółty do bursztynowego, w zależności od warunków przechowywania. Jednak nie ma to negatywnego wpływu na działanie produktu.

Przygotowany roztwór powinien być podany w infuzji dożylnej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Advanz Pharma Limited

Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
Irlandia

**8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1794/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY I TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na profil ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**TEKTUROWE PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
cefepim/enmetazobaktam

**2. ZAWARTOŚĆ <SUBSTANCJI CZYNNEJ> <SUBSTANCJI CZYNNYCH>**

Każda fiolka zawiera cefepimu dichlorowodorek jednowodny odpowiadający 2 g cefepimu i 0,5 g enmetazobaktamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

L-arginina.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

10 fiolek

**5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania dożylnego po zrekonstruowaniu i rozcieńczeniu.

Wyłącznie do jednorazowego użycia

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1794/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

### ETYKIETA FIOŁKI

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXBLIFEP 2 g/0,5 g proszek do sporządzania koncentratu  
cefepim/enmetazobaktam

#### 2. ZAWARTOŚĆ <SUBSTANCJI CZYNNEJ> <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda fiołka zawiera cefepimu dichlorowodorek jednowodny odpowiadający 2 g cefepimu i 0,5 g enmetazobaktamu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-arginina.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu

#### 5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania dożylnego po zrekonstruowaniu i rozcieńczeniu.

Wyłącznie do jednorazowego użycia

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Advanz Pharma Limited  
Irlandia

**12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1794/001

**13. NUMER SERII**

Lot:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### EXBLIFEP 2 g/0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji cefepim/enmetazobaktam

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek EXBLIFEP i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EXBLIFEP
3. Jak stosować lek EXBLIFEP
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek EXBLIFEP
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek EXBLIFEP i w jakim celu się go stosuje

EXBLIFEP to antybiotyk. Zawiera dwie substancje czynne:

- cefepim, który należy do grupy antybiotyków nazywanych cefalosporynami czwartej generacji i który może zabijać pewne bakterie;
- enmetazobaktam, który blokuje działanie enzymów nazywanych beta-laktamazami. Te enzymy rozkładają antybiotyk, zanim zacznie działać, przez co sprawiają, że bakterie są odporne na cefepim. Blokując działanie beta-laktamaz, enmetazobaktam zwiększa skuteczność cefepimu w zabijaniu bakterii.

Lek EXBLIFEP jest stosowany u dorosłych w celu leczenia:

- powikłanych (ciężkich) zakażeń dróg moczowych (pęcherz moczowy i nerki)
- niektórych rodzajów zapalenia płuc, które mogą wystąpić podczas pobytu w szpitalu

Lek EXBLIFEP jest też stosowany do leczenia bakteriemii (obecności bakterii we krwi) spowodowanej (lub być może spowodowanej) którymkolwiek z powyższych zakażeń.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EXBLIFEP

##### Kiedy nie stosować leku EXBLIFEP

- jeśli pacjent ma uczulenie na cefepim, enmetazobaktam lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na cefalosporyny, które są antybiotykami stosowanymi do leczenia wielu różnych zakażeń.
- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja alergiczna (np. ciężkie złuszczenie skóry, obrzęk twarzy, rąk, stóp, warg, języka czy gardła lub problemy z połykaniem i oddychaniem) na tak zwane antybiotyki beta-laktamowe (antybiotyki, takie jak penicyliny, karbapenemy lub monobaktamy).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Przed** rozpoczęciem przyjmowania leku EXBLIFEP należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma uczulenie na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki (patrz „Kiedy nie stosować leku EXBLIFEP”);
- pacjent choruje lub chorował na astmę i jest podatny na reakcje alergiczne. Przy pierwszym podaniu tego leku lekarz sprawdzi, czy występują jakiegokolwiek objawy alergii (patrz punkt 4);
- pacjent ma problemy z nerkami; lekarz może zdecydować o zmianie dawki tego leku;
- pacjent ma zaplanowane w niedługim czasie jakiegokolwiek badania krwi lub moczu. Ten lek może zmienić wyniki niektórych badań (patrz punkt 4).

**W trakcie** przyjmowania leku EXBLIFEP należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta wystąpi ciężka i uporczywa biegunka w trakcie leczenia lub tuż po jego zakończeniu. Może być to objaw zapalenia jelita grubego. Wymaga ono pilnej interwencji medycznej.
- pacjent podejrzewa, że podczas przedłużającego się stosowania leku EXBLIFEP wystąpiło u niego nowe zakażenie. Może być to spowodowane przez drobnoustroje, które są niewrażliwe na cefepim i może wymagać przerwania leczenia lekiem EXBLIFEP.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma wystarczająco dużo informacji na temat stosowania go w tej grupie wiekowej.

### **Lek EXBLIFEP a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli stosuje którykolwiek z następujących leków:

- inne antybiotyki, zwłaszcza aminoglikozydy (takie jak gentamycyna) lub leki moczopędne (diuretyki, takie jak furosemid). Jeśli pacjent stosuje te leki, czynność jego nerek powinna być monitorowana;
- leki stosowane w celu zapobiegania krzepnięcia krwi (antykoagulanty kumarynowe, takie jak warfaryna). Ich działanie może być nasilone przy jednoczesnym przyjmowaniu leku EXBLIFEP;
- niektóre rodzaje antybiotyków (antybiotyki bakteriostatyczne). Mogą one wpływać na skuteczność działania leku EXBLIFEP.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz udzieli porady, czy pacjentka powinna otrzymywać lek EXBLIFEP w okresie ciąży.

EXBLIFEP może przechodzić do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią, lekarz udzieli porady, czy powinna przerwać karmienie piersią, czy wstrzymać się ze stosowaniem terapii EXBLIFEP, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla pacjentki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ten lek może spowodować zawroty głowy, co może wpłynąć na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn zanim zawroty głowy nie ustąpią.

## **3. Jak stosować lek EXBLIFEP**

Lekarz lub inny fachowy pracownik ochrony zdrowia będzie podawać pacjentowi ten lek w infuzji (wlewie) do żyły (bezpośrednio do krwioobiegu). W zależności od rodzaju infekcji, na którą choruje pacjent i czynności jego nerek, infuzja będzie podawana przez dwie lub cztery godziny.

Zalecana dawka to jedna fiołka (2 g cefepimu i 0,5 g enmetazobaktamu) co 8 godzin.

Leczenie zazwyczaj trwa 7–14 dni, w zależności od ciężkości i umiejscowienia zakażenia oraz odpowiedzi organizmu na leczenie.

W razie występowania choroby nerek lekarz może zmniejszyć dawkę lub zmienić częstotliwość podawania leku EXBLIFEP (patrz punkt 2. Ostrzeżenia i środki ostrożności).

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku EXBLIFEP**

Lek podaje lekarz lub inny fachowy pracownik ochrony zdrowia, stąd jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku EXBLIFEP. Jednak w razie jakichkolwiek wątpliwości należy niezwłocznie zawiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

#### **Pominięcie zastosowania leku EXBLIFEP**

Jeśli pacjent sądzi, że nie otrzymał dawki leku EXBLIFEP, powinien natychmiast poinformować lekarza lub innego fachowego pracownika ochrony zdrowia.

W razie dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

**W razie zauważenia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych należy natychmiast poinformować o tym lekarza — może zaistnieć konieczność pilnej pomocy medycznej:**

**Rzadko:** mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób

- reakcja anafilaktyczna (alergiczna) i obrzęk naczynioruchowy. Może to zagrażać życiu; do objawów i oznak mogą należeć: nagły obrzęk warg, twarzy, gardła lub języka, ciężka wysypka oraz zaburzenia połykania lub oddychania.

Częstość **nieznana:** częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka. Są to skrajnie nasilone i poważne reakcje skórne. Reakcje niepożądane ze strony skóry mogą się objawiać jako wysypki z pęcherzami lub bez nich. Podrażnienie skóry, owrzodzenia lub obrzęk ust, gardła, oczu, nosa i wokół narządów płciowych. Mogą też wystąpić gorączka i objawy grypopodobne. Wysypki skórne mogą rozwinąć się w poważne, rozległe uszkodzenie skóry (złuszczenie naskórka i powierzchniowych warstw błon śluzowych) z następstwami zagrażającymi życiu.

#### **Inne działania niepożądane**

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po leczeniu lekiem EXBLIFEP, obejmują działania wymienione poniżej:

**Bardzo często:** mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

Działania niepożądane widoczne w badaniach krwi:

- dodatni wynik testu Coombsa (badanie krwi pod kątem przeciwciał, które atakują komórki krwinek czerwonych).

**Często:** mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób

- zapalenie żyły w miejscu podania infuzji (zapalenie w miejscu infuzji powodujące ból, obrzęk i zaczerwienienie wzdłuż żyły),
- reakcja, ból i reakcja zapalna w miejscu wstrzyknięcia leku,
- biegunka,
- wysypka skórna,
- ból głowy.

Działania niepożądane widoczne w badaniach krwi:

- wzrost stężenia enzymów wątrobowych we krwi,
- wzrost stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej w wątrobie) we krwi,
- wzrost stężenia amylazy (enzymu wspomagającego trawienie węglowodanów) we krwi,
- wzrost stężenia lipazy (enzymu wspomagającego trawienie tłuszczów) we krwi,
- podwyższenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (marker wskazujący na uszkodzenie komórek i tkanek w organizmie) we krwi,
- zmiany liczby białych krwinek (eozynofilia)
- mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość),
- opóźnienie krzepnięcia krwi (wydłużenie czasu do wytworzenia skrzepu krwi).

**Niezbyt często:** mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób

- biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* (CDAD), bolesna, ciężka biegunka spowodowana bakteriami o nazwie *Clostridioides difficile*,
- zakażenie grzybicze w ustach,
- zakażenie pochwy,
- zapalenie jelita grubego objawiające się biegunką, zwykle z domieszką krwi i śluzu,
- zawroty głowy, nudności, wymioty,
- zaczerwienienie skóry, pokrzywka, swędzenie,
- gorączka,
- reakcja zapalna w miejscu podania infuzji.

Działania niepożądane widoczne w badaniach krwi:

- mała liczba niektórych krwinek (leukopenia, neutropenia, małopłytkowość),
- zwiększone stężenia mocznika i kreatyniny (pomiaru wskazujące na obniżenie czynności nerek) we krwi.

**Rzadko:** mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób

- zadyszka,
- ból brzucha, zaparcia,
- zakażenie grzybicze,
- drgawki (napady drgawkowe),
- zaburzenia odczuwania smaku,
- uczucie mrowienia lub drętwienia skóry,
- swędzenie pochwy i wokół niej,
- alergiczne zapalenie skóry,
- dreszcze,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych w organizmie.

Częstość **nieznana:** częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- śpiączka,
- obniżenie poziomu świadomości,
- encefalopatia (zaburzenie dotyczące mózgu, spowodowane szkodliwą substancją lub zakażeniem),
- zmiana stanu świadomości,
- drgania mięśni,
- splątanie lub omamy (halucynacje),
- fałszywie dodatni wynik oznaczenia glukozy w moczu,
- zaburzenia nerek (niewydolność lub jakiegokolwiek inne zmiany strukturalne lub zaburzenia czynności),

- krwawienie,
- rumień wielopostaciowy (wysypka skórna, która może złuszczać się, i wyglądać jak małe tarcze (ciemny punkt w środku otoczony bledszym obszarem, z ciemnym pierścieniem wokół)).

Działania niepożądane widoczne w badaniach krwi:

- bardzo małe liczby granulocytów, rodzaju białych krwinek (*agranulocytoza*),
- zbyt szybkie niszczenie czerwonych krwinek (*niedokrwistość hemolityczna*),
- małe liczby czerwonych krwinek spowodowane przez niezdolność do wytwarzania wystarczającej liczby nowych krwinek przez szpik kostny (*niedokrwistość aplastyczna*).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek EXBLIFEP**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarta fiolka: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po zrekonstruowaniu i rozcieńczeniu: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) nie dłużej niż przez 6 godzin przed użyciem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy wykorzystać niezwłocznie po rekonstrukcji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek EXBLIFEP**

- Substancjami czynnymi leku są cefepim i enmetazobaktam.
- Każda fiolka zawiera cefepimu dichlorowodorek jednowodny odpowiadający 2 g cefepimu i 0,5 g enmetazobaktamu.
- Pozostały składnik to L-arginina.

### **Jak wygląda lek EXBLIFEP i co zawiera opakowanie**

Lek EXBLIFEP to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji o barwie białej do żółtawej (proszek do sporządzania koncentratu), dostarczany w szklanej fiolce o pojemności 20 ml z korkiem z gumy bromobutylowej i kapslem typu *flip-off*.

Wielkość opakowania: 10 fiolek.

**Podmiot odpowiedzialny**  
Advanz Pharma Limited

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

### **Wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

#### Przygotowanie roztworu

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do infuzji dożylniej, a każda fiolka jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przy przygotowaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać techniki aseptycznej.

#### Przygotowanie dawek

Cefepim z enmetazobaktamem jest zgodny z roztworem chlorku sodowego 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztworem 5% glukozy do wstrzykiwań oraz połączeniem roztworu glukozy do wstrzykiwań i roztworu chlorku sodowego do wstrzykiwań (zawierającego 2,5 % glukozy i 0,45% chlorku sodowego).

Produkt leczniczy EXBLIFEP jest dostarczany w postaci suchego proszku w fiolkach zawierających pojedynczą dawkę. Przed infuzją dożylną proszek wymaga rekonstytucji i dalszego rozcieńczenia w sposób opisany poniżej.

Aby przygotować wymaganą dawkę do infuzji dożylniej, należy dokonać rekonstytucji zawartości fiolki, w sposób określony w **Tabeli 3**, poniżej:

1. Pobrać 10 ml płynu z worka do infuzji zawierającego 250 ml (zgodnego roztworu do wstrzykiwań) i dokonać rekonstytucji zawartości fiolki z cefepimem i enmetazobaktamem.
2. Delikatnie wymieszać do rozpuszczenia. Zrekonstruowany roztwór cefepimu z enmetazobaktamem będzie w przybliżeniu wykazywał stężenie cefepimu wynoszące 0,20 g/ml oraz stężenie enmetazobaktamu wynoszące 0,05 g/ml. Objętość końcowa wynosi około 10 ml.

**UWAGA: ZREKONSTYTUOWANY ROZTWÓR NIE JEST PRZEZNACZONY DO BEZPOŚREDNIEGO WSTRZYKNIĘCIA**

Przed infuzją dożylną zrekonstruowany roztwór musi być dalej niezwłocznie rozcieńczony w worku infuzyjnym o objętości 250 ml (zgodnego roztworu do wstrzykiwań). Aby rozcieńczyć zrekonstruowany roztwór, należy pobrać całą zrekonstruowaną zawartość fiolki, lub jej część, i dodać z powrotem do worka infuzyjnego, jak podano w **Tabeli 3** poniżej.

3. Infuzja dożylna rozcieńczonego roztworu musi zostać ukończona w ciągu 8 godzin, w razie przechowywania w warunkach chłodniczych (tzn. w temperaturze 2°C–8°C. Jeśli roztwór był przechowywany w lodówce przez mniej niż 6 godzin, przed infuzją powinien osiągnąć temperaturę pokojową, a następnie być podany w temperaturze pokojowej przez 2 lub 4 godziny).

**Tabela 1: Przygotowanie dawek cefepimu z enmetazobaktamem**

Dawka cefepimu/enmetazobaktam u	Liczba fiolek do rekonstrukcji	Objętość roztworu do pobrania z każdej zrekonstruowanej fiolki do dalszego rozcieńczenia	Końcowa objętość worka infuzyjnego
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Cała zawartość (około 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (wyrzucić nieużyta część)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (wyrzucić nieużyta część)	242,5 ml

Przed użyciem dokonać oceny wzrokowej fiolki. Roztwór można używać tylko wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych. Należy używać wyłącznie przezroczyste roztwory.

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, roztwory cefepimu z enmetazobaktamem mogą przybrać kolor żółty do bursztynowego, w zależności od warunków przechowywania. Jednak nie ma to negatywnego wpływu na działanie produktu.

Przygotowany roztwór powinien być podany w infuzji dożylniej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.