

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține diclorhidrat de cefepimă monohidrat, echivalent cu cefepimă 2 g și enmetazobactam 0,5 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

EXBLIFEP este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Infecții ale tractului urinar complicate (ITUc), inclusiv pielonefrită
- Pneumonie nosocomială (HAP - hospital acquired pneumonia), inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice (VAP - ventilator associated pneumonia)

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu, sau care este suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru infecții ale tractului urinar complicate (ITUc), inclusiv pielonefrită, doza de cefepimă/enmetazobactam recomandată pentru pacienții cu funcție renală normală este de 2 g/0,5 g la interval de 8 ore, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 2 ore.

La pacienții cu clearance renal mărit (RFG_e > 150 ml/min) se recomandă prelungirea timpului de perfuzie la 4 ore (vezi pct. 5.2).

Pentru pneumoniile nosocomiale (HAP), inclusiv pneumonia asociată ventilației mecanice (VAP), doza de cefepimă/enmetazobactam recomandată pentru pacienții cu funcție renală normală este de 2 g/0,5 g la interval de 8 ore, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 4 ore.

Durata obișnuită a tratamentului este cuprinsă între 7 și 10 zile. În general, perioada de administrare nu trebuie să fie mai mică de 7 zile și mai mare de 14 zile. La pacienții cu bacteriemie poate fi necesar un tratament de până la 14 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici doar în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală care au o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) absolută sub 60 ml/min (vezi pct. 5.2). Doza recomandată la pacienții cu grade diferite de funcție renală este prezentată în Tabelul 1.

Pacienții cărora li se administrează terapie continuă de substituție renală (TCSR) necesită o doză mai mare, comparativ cu pacienții care efectuează ședințe de hemodializă. Pentru pacienții cărora li se administrează terapie continuă de substituție renală, doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul TCSR (Cl_{TCSR} în ml/min).

La pacienții cu funcție renală modificată, concentrațiile creatininei serice și RFG_e trebuie monitorizate cel puțin zilnic și doza de EXBLIFEP trebuie ajustată corespunzător.

Pentru pacienții cu pneumonie nosocomială (HAP), inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice (VAP), timpul de perfuzie trebuie să fie de 4 ore, independent de gradul insuficienței renale.

Tabelul 1: Doza de EXBLIFEP la pacienți cu insuficiență renală

RFG_e absolută (ml/min)	Schema terapeutică recomandată pentru EXBLIFEP (cefepimă și enmetazobactam)	Interval de administrare a dozelor
ușoară (60 - <90)	cefepimă 2 g și enmetazobactam 0,5 g	la interval de 8 ore
moderată (30- <60)	cefepimă 1 g și enmetazobactam 0,25 g	la interval de 8 ore
severă (15- <30)	cefepimă 1 g și enmetazobactam 0,25 g	la interval de 12 ore
boală renală în stadiul terminal (<15)	cefepimă 1 g și enmetazobactam 0,25 g	la interval de 24 ore
Pacienți care necesită hemodializă	Doză de încărcare cu cefepimă 1 g și enmetazobactam 0,25 g în prima zi de tratament și apoi cefepimă 0,5 g și enmetazobactam 0,125 g (la interval de 24 ore după o ședință de hemodializă în zilele cu hemodializă)	la interval de 24 ore
Pacienți cărora li se efectuează dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA)	cefepimă 2 g și enmetazobactam 0,5 g	la interval de 48 ore

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

EXBLIFEP se administrează prin perfuzie intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la orice antibiotic din clasa cefalosporinelor.
- Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacții cutanate severe) la orice alt tip de antibiotic beta-lactamic (de exemplu peniciline sau carbapeneme).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate grave și uneori letale în cazul administrării de cefepimă și cefepimă-enmetazobactam (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la alte antibiotice beta-lactamice pot dezvolta și hipersensibilitate la cefepimă-enmetazobactam. Înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuate investigații atente pentru a stabili dacă pacientul a avut reacții de hipersensibilitate la antibiotice beta-lactamice în antecedente (vezi pct. 4.3).

Cefepimă-enmetazobactam trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau diateză alergică.

Pacientul trebuie monitorizat atent în timpul primei administrări. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie aplicate măsuri de urgență adecvate.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală care au o RFG_e absolută sub 60 ml/min trebuie efectuate ajustări ale dozei (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate encefalopatie reversibilă (tulburare a stării de conștiență, inclusiv confuzie, halucinații, stupoare și comă), mioclonii, convulsii (inclusiv stare de rău epileptic non-convulsivant) și/sau insuficiență renală în cazul administrării de cefepimă/enmetazobactam atunci când doza nu a fost redusă la pacienții cu insuficiență renală. În unele cazuri, la pacienți cu insuficiență renală s-a raportat neurotoxicitate, în pofida ajustărilor dozei.

Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție dacă medicamentele cu potențial nefrototoxic, cum sunt aminoglicozidele și diureticele puternice, sunt administrate concomitent cu cefepimă-enmetazobactam.

Diareea asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD)

DACD a fost raportată în cazul administrării de cefepimă-enmetazobactam, și poate avea severitate variabilă, de la diaree ușoară la colită letală. DACD trebuie avută în vedere la pacienții care prezintă diaree în timpul sau ulterior administrării de cefepimă-enmetazobactam. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu cefepimă-enmetazobactam și utilizarea măsurilor de susținere împreună cu administrarea unui tratament specific pentru *C. difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Microorganisme rezistente

Administrarea de cefepimă-enmetazobactam poate determina proliferarea microorganismelor rezistente, ceea ce poate necesita întreruperea tratamentului sau alte măsuri adecvate.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Deoarece pacienții vârstnici prezintă o probabilitate mai mare de a avea o funcție renală scăzută, se impune o atenție deosebită în selectarea dozei iar funcția renală trebuie monitorizată.

Limitări privind datele clinice

Pneumonie nosocomială, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice

Administrarea de cefepimă-enmetazobactam pentru tratamentul pacienților cu pneumonie nosocomială, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice, se bazează pe experiența cu cefepimă în monoterapie și pe analizele farmacocinetice- farmacodinamice pentru cefepimă-enmetazobactam.

Limitări ale spectrului de activitate antibacteriană

Cefepima are activitate redusă sau absentă împotriva majorității microorganismelor Gram-pozitiv și germenilor anaerobi (vezi pct. 4.2 și 5.1). Trebuie utilizate medicamente antibiotice suplimentare atunci când este cunoscut sau se suspectează faptul că acești agenți patogeni contribuie la procesul infecțios.

Spectrul de inhibiție al enmetazobactamului include β -lactamaze cu spectru extins (BLSE) de clasă A. Enmetazobactamul nu inhibă în mod satisfăcător carbapenemazele *Klebsiella pneumoniae* (KPC) de clasă A și nu inhibă beta-lactamazele de clasă B, C sau D. Cefepima este în general stabilă la hidroliza provocată de enzimele de tip AmpC de clasă C și de tip OXA-48 de clasă D (vezi pct. 5.1).

Interferența cu testarea serologică

Ca și în cazul administrării cefepimei, pe durata tratamentului cu cefepimă-enmetazobactam poate să apară un rezultat pozitiv la testul Coombs direct sau indirect, fără evidențe de hemoliză.

Antibioticele de tipul cefalosporinelor pot produce o reacție fals pozitivă de glicozurie în cazul utilizării testelor de reducere a cuprului (soluție Benedict sau Fehling sau cu comprimate Clinitest), dar nu în cazul utilizării testelor enzimaticice (glucozoxidază) pentru glicozurie. Prin urmare, se recomandă utilizarea testelor glicemice pe bază de reacții enzimaticice cu glucozoxidază.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile cu enmetazobactam.

Cu toate acestea, pe baza studiilor *in vitro* și având în vedere căile de eliminare, posibilitatea interacțiunilor farmacocinetice pentru enmetazobactam este scăzută.

Tratamentul concomitent cu antibiotice bacteriostatice poate interfera cu acțiunea antibioticelor beta-lactamice. Antibioticele cefalosporinice pot potența acțiunea anticoagulantelor cumarinice, așa cum s-a observat în cazul cefepimei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea de cefepimă-enmetazobactam la femeile gravide.

Studiile la animale indică efecte toxice asupra funcției de reproducere la o expunere relevantă din punct de vedere clinic la enmetazobactam, dar fără semne de teratogenicitate (vezi pct. 5.3). Enmetazobactamul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai în cazul în care acest lucru este indicat în mod clar și numai dacă beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru copil.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția de cefepimă-enmetazobactam în lapte la om și s-a demonstrat că cefepimă-enmetazobactam se excretă în lapte la șobolan. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu cefepimă-enmetazobactam, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectele cefepimei și enmetazobactamului asupra fertilității la om nu au fost studiate. Nu a fost observată afectarea fertilității la șobolanii masculi și femele tratați cu cefepimă sau enmetazobactam (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EXBLIFEP are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Reacțiile adverse posibile cum sunt alterare a stării de conștiență, amețeli, confuzie sau halucinații pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4, 4.8 și 4.9).

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut în studiul de fază 3 au fost creșterea concentrațiilor serice de alanin aminotransferază (ALT) (4,8%) și aspartat aminotransferază (AST) (3,5%), diaree (2,9%), și flebită la nivelul locului de administrare a perfuzie (1,9%). O reacție adversă gravă de colită cu *Clostridioides difficile* a apărut la 0,2% (1/516).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul monoterapiei cu cefepimă în timpul studiilor clinice sau în supravegherea după punerea pe piață și/sau au fost identificate în timpul studiilor de fază 2 și/sau de fază 3 cu cefepimă-enmetazobactam.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, termen preferat, utilizând terminologia MedDRA. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Frecvența reacțiilor adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen preferat MedDra (TP)
<i>Infecții și infestări</i>	Mai puțin frecvente	Diaree asociată cu <i>Clostridioides difficile</i> (DACD), candidoză orală ^a , infecție vaginală
	Rare	Infecție cu Candida ^a
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte frecvente	Test Coombs pozitiv ^a
	Frecvente	Timp de protrombină prelungit ^a , timp de tromboplastină parțial activată prelungit ^a , anemie ^a , eozinofilie ^a
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, leucopenie ^a , neutropenie ^a
	Cu frecvență necunoscută	Anemie aplastică ^b , anemie hemolitică ^b , agranulocitoză ^a
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Rare	Reacții anafilactice ^a , angioedem ^a , dermatită alergică
	Cu frecvență necunoscută	Șoc anafilactic ^a
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută	Glicozurie fals pozitivă ^a
<i>Tulburări psihice</i>	Cu frecvență necunoscută	Stare confuzională ^a , halucinații ^a
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Convulsii ^a , parestezie ^a , disgeuzie
	Cu frecvență necunoscută	Comă ^a , stupoare ^a , encefalopatie ^a , alterare a stării de conștiență ^a , mioclonie ^a
<i>Tulburări vasculare</i>	Frecvente	Flebită la locul administrării perfuziei
	Rare	Vasodilatație ^a
	Cu frecvență necunoscută	Hemoragie ^b ,
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Rare	Dispnee ^a
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Colită pseudo-membranoasă, colită, vărsături, greață,
	Rare	Durere abdominală, constipație
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Frecvente	Creșteri ale concentrației serice de alaninaminotransferază, Creșteri ale concentrației serice de aspartataminotransferază, Creșteri ale bilirubinemiei Creșteri ale concentrației serice de fosfatază alcalină
	Frecvente	Erupție trecătoare pe piele

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen preferat MedDra (TP)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Mai puțin frecvente	Eritem, urticarie, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică ^b , sindrom Stevens- Johnson ^b , eritem polimorf ^b
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Mai puțin frecvente	Uremie crescută, creatininemie crescută
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală ^a , nefropatie toxică ^b
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	Rare	Prurit vulvo-vaginal
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Frecvente	Reacție la nivelul locului de administrare a perfuziei, durere la locul injectării, inflamație la locul injectării
	Mai puțin frecvente	Pirexie ^a , inflamație la nivelul locului de administrare a perfuziei
	Rare	Frisoane ^a
<i>Investigații diagnostice</i>	Frecvente	Creștere a amilazemiei, creștere a lipazemiei, creștere a concentrației serice de lactat dehidrogenază

^a: Reacții adverse raportate numai cu cefepimă.

^b: Reacții adverse care sunt în general acceptate ca fiind atribuite altor componente ale clasei de medicamente (efecte specifice clasei de medicamente)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele de supradozaj includ encefalopatie (tuburare a stării de conștiență, inclusiv stare confuzională, halucinații, stupoare și comă), mioclonie și convulsii (vezi pct. 4.8).

Abordare terapeutică

Supradozajul accidental a apărut atunci când s-au administrat doze mari la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În caz de supradozaj sever, în special la pacienții cu funcție renală compromisă, hemodializa va permite eliminarea cefepimei și enmetazobactamului din corp; dializa peritoneală este inutilă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antibiotice pentru uz sistemic, alte antibiotice beta-lactamice, cefalosporine de generația a patra, codul ATC J01DE51

Mecanism de acțiune

Cefepima își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular al peptidoglicanului, ca rezultat al legării de acesta și inhibării proteinelor de legare a penicilinei (PLP). Cefepima este în general stabilă la hidroliza indusă de enzimele de tip AmpC de clasă C și de tip OXA-48 de clasă D.

Enmetazobactamul este o sulfonă a acidului penicilanic și un inhibitor al beta-lactamazelor, legat structural de penicilină. Enmetazobactamul se leagă de β -lactamaze și împiedică hidroliza cefepimei. Este activ împotriva beta-lactamazelor cu spectru larg (BLSL) de clasă A. Enmetazobactamul nu inhibă în mod eficient carbapenemaza KPC de clasă A și nu inhibă beta-lactamele de clasă B, C sau D.

Rezistență

Mecanismele de rezistență bacteriană care ar putea afecta cefepima-enmetazobactamul includ PBP-uri mutante sau dobândite, scăderea permeabilității membranei externe la oricare dintre componente, efluxul activ al oricăreia dintre componente și enzimele β -lactamaze refractare la inhibarea indusă de enmetazobactam și capabile să hidrolizeze cefepima.

Activitatea antibacteriană în asociere cu alte medicamente

Nu a fost demonstrat niciun antagonism în cadrul studiilor *in vitro* de asocieri de medicamente cu cefepimă-enmetazobactam și azitromicină, aztreonam, clindamicină, daptomicină, doxiciclină, gentamicină, levofloxacină, linezolid, metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol sau vancomicină.

Valori critice pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CMI (concentrație inhibitoare minimă) au fost stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) pentru cefepimă-enmetazobactam și sunt enumerate aici:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

S-a demonstrat că activitatea antimicrobiană a cefepimei se corelează cel mai bine cu procentul de timp din cadrul intervalului dintre administrarea dozelor în care concentrația substanței active libere a depășit CMI pentru cefepimă-enmetazobactam (% fT >CMI). Pentru enmetazobactam, indicele farmacocinetic/farmacodinamic (FC -FD) este procentul de timp din cadrul intervalului dintre administrarea dozelor în care concentrația substanței active libere a depășit concentrația prag (% fT >C_p).

Eficacitatea clinică împotriva unor agenți patogeni specifici

Eficacitatea a fost demonstrată în cadrul unor studii clinice împotriva agenților patogeni enumerați la fiecare indicație, care au fost sensibili la cefepimă-enmetazobactam *in vitro*.

Infecții ale tractului urinar complicate, inclusiv pielonefrită

Microorganisme Gram-negativ:

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

Eficacitatea clinică nu a fost stabilită împotriva următorilor agenți patogeni care sunt relevanți pentru indicațiile aprobate, deși studiile *in vitro* sugerează că aceștia ar fi sensibili la cefepimă și cefepimă-enmetazobactam în absența mecanismelor de rezistență dobândită:

Microorganisme Gram-negativ:

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

Microorganisme Gram-pozitiv:

- *Staphylococcus aureus* (numai cu sensibilitate la metilicilină)

Datele *in vitro* indică faptul că următoarele specii nu sunt sensibile la cefepimă-enmetazobactam:

- *Enterococcus* spp.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu EXBLIFEP la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme Gram-negativ (pentru indicațiile țintă „Tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar (ITUc), inclusiv pielonefrita acută”, „Tratamentul pneumoniei nosocomiale (HAP), inclusiv pneumonia asociată ventilației mecanice (VAP)” și „Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu sau este suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile de mai sus”) (vezi pct. 4. 2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intravenoasă (i.v.) de 2 g cefepimă și 0,5 g enmetazobactam în decurs de 2 ore la pacienții cu ITUc la intervale de 8 ore, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) evaluate în ziua 1 și în ziua 7 au fost de 87 – 100 $\mu\text{g/ml}$ și 17 – 20 $\mu\text{g/ml}$ pentru cefepimă și, respectiv, enmetazobactam. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește C_{max} și ASC între voluntarii sănătoși și pacienții cu ITUc în analiza farmacocinetică (FC) populațională.

Distribuție

Cefepima și enmetazobactamul sunt bine distribuite în fluidele și țesuturile organismului, inclusiv mucoasa bronșică. Pe baza analizei populaționale FC, volumul total de distribuție a fost de 16,9 l pentru cefepimă și de 20,6 l pentru enmetazobactam.

Legarea cefepimei de proteinele plasmatice este de aproximativ 20% și este independentă de concentrația plasmatică a acesteia. Pentru enmetazobactam, legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă.

Un studiu privind lichidul mucoasei epiteliale (LME) efectuat la voluntari sănătoși a evidențiat faptul că cefepima și enmetazobactamul au o capacitate de penetrare la nivel pulmonar similară, până la 73% și, respectiv, 62% după 8 ore de la începerea perfuziei, cu un coeficient de biodistribuție fASC (LME/plasmă) pe întregul interval de administrare a dozelor de 8 ore de 47% pentru cefepimă și de 46% pentru enmetazobactam.

Metabolizare

Cefepima este metabolizată în mică măsură. Metabolitul primar este N-metilpirolidina (NMP) care reprezintă aproximativ 7% din doza administrată.

Enmetazobactamul este supus unei metabolizări hepatice minime.

Eliminare

Atât cefepima cât și enmetazobactamul sunt eliminate în principal prin rinichi sub formă nemodificată.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru cefepimă 2 g și enmetazobactam 500 mg atunci când au fost administrate în asociere la pacienți cu ITUc a fost de 2,7 ore și, respectiv, de 2,6 ore.

Recuperarea urinară a cefepimei sub formă nemodificată reprezintă aproximativ 85% din doza administrată. Pentru enmetazobactam, aproximativ 90% din doză a fost excretată sub formă nemodificată în urină pe o perioadă de 24 ore. Clearance-ul renal mediu pentru enmetazobactam a fost de 5,4 l/oră și clearance-ul mediu total a fost de 8,1 l/oră.

Nu are loc o acumulare a cefepimei sau enmetazobactamului după perfuzii intravenoase repetate, administrate la intervale de 8 ore, timp de 7 zile la subiecți cu funcție renală normală.

Liniaritate/Non-liniaritate

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice a substanței active în funcție de timp (ASC) pentru cefepimă și enmetazobactam au crescut proporțional cu doza în intervalul de doze studiat (între 1 gram și 2 grame pentru cefepimă și între 0,6 grame și 4 grame pentru enmetazobactam) atunci când se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă unică.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Farmacocinetica cefepimei a fost investigată la femei și bărbați vârstnici (cu vârsta de cel puțin 65 ani). Siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici a fost comparabilă cu cea de la adulți, în timp ce timpul de înjumătățire prin eliminare a fost ușor mai prelungit iar clearance-ul renal mai scăzut la pacienții vârstnici. La pacienții vârstnici cu funcție renală redusă este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Analiza FC populațională pentru enmetazobactam nu a demonstrat nicio modificare relevantă clinic a parametrilor FC la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Pentru cefepimă, fără ajustarea dozei, ASC_{0inf} este de aproximativ 1,9 ori, 3 ori și 5 ori mai mare pentru subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală și de 12 ori mai mare la subiecții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li s-a efectuat dializă înainte de administrarea de cefepimă-enmetazobactam, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Pentru enmetazobactam, fără ajustarea dozei, ASC_{0inf} este de aproximativ 1,8 ori, 3 ori și 5 ori mai mare pentru subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală și de 11 ori mai mare la subiecții cu BRST cărora li s-a efectuat

dializă înainte de administrarea de cefepimă-enmetazobactam, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Pentru menținerea unor expuneri sistemice similare celor cu funcție renală normală, este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la voluntarii cărora li s-au efectuat ședințe de hemodializă (n = 6) după administrarea dozei a fost de 23,8 ore și, respectiv, de 16,5 ore pentru cefepimă și enmetazobactam. În cazul hemodializei, doza trebuie administrată imediat după terminarea dializei (vezi pct. 4.2). Hemodializa a crescut clearance-ul sistemic la subiecții cu BRST atunci când dializa a fost efectuată după administrarea dozei (clearance 2,1 l/oră și 3,0 l/oră pentru cefepimă și, respectiv, enmetazobactam), comparativ cu valorile obținute atunci când dializa a fost efectuată înainte de administrarea dozei (clearance-ul pentru cefepimă și enmetazobactam 0,7 l/oră și, respectiv, 0,8 l/oră).

Pentru cefepimă, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de 19 ore pentru dializa peritoneală continuă ambulatorială.

Clearance-ul renal mărit

Simulările efectuate prin utilizarea modelului FC populațional au demonstrat că pacienții cu un clearance al creatininei mai mare decât valoarea normală (> 150 ml/min) au avut o scădere de 28% a expunerii sistemice, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (80-150 ml/min). La acest grup de populație, pe baza considerațiilor farmacocinetice/farmacodinamice, se recomandă prelungirea duratei perfuziei la 4 ore pentru a menține expunerea sistemică adecvată (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Prin administrarea unei doze unice de 1 g, cinetica cefepimei a rămas nemodificată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Enmetazobactamul este supus unei metabolizări hepatice minime și are un potențial scăzut de modificare a FC în prezența insuficienței hepatice. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica cefepimei-enmetazobactamului nu a fost încă evaluată la pacienți de la naștere până la vârsta de 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Cefepimă

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și genotoxicitatea. Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a se evalua potențialul carcinogen.

Enmetazobactam

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau genotoxicitatea. Nu au fost efectuate studii de carcinogeneză cu enmetazobactam.

Toxicitate generală

După 28 de zile de administrare i.v. o dată pe zi de enmetazobactam în monoterapie, au fost observate modificări hepatice dependente de doză legate de acumularea hepatocelulară de glicogen, asociată cu creșteri ale greutății ficatului la șobolan și degenerescență/necroză chistică monocelulară, precum și creșterea concentrațiilor de colesterol și enzime hepatice la câine.

Efectele hepatice induse de enmetazobactam nu au fost modificate sau exacerbate atunci când acesta a fost administrat în asociere cu cefepimă. După cel mult 4 săptămâni (la șobolan) și 13 săptămâni (la câine) de administrare i.v. de enmetazobactam și cefepimă o dată pe zi, s-au observat efecte adverse hepatice corespunzătoare (cel puțin parțial reversibile) la doze de 250/500 mg/kg și zi la șobolan (ASC_{0-24} 195 μg x oră/ml) și 200/400 mg/kg și zi la câine (ASC_{0-24} 639 μg x oră/ml). Aceste doze determină o marjă de expunere de 0,86 ori la șobolan și de 2,8 ori la câine, comparativ cu expunerea la doza maximă recomandată la om (ASC_{0-24} 226 μg x oră/ml). La valori ale dozei la care nu se observă nicio reacție adversă (NOAEL) de 125/250 mg/kg și zi la șobolan și de 50/100 mg/kg și zi la câine, marja față de expunerea la doza maximă recomandată la om a fost de 0,57 ori și, respectiv, de 0,71 ori.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În ceea ce privește toxicitatea enmetazobactamului asupra funcției de reproducere la șobolan și iepure, s-au înregistrat osificări întârziate ale scheletului (localizate la nivelul craniului) atât la șobolan, cât și la iepure. La iepure s-au evidențiat avorturi crescute post-implantare, o greutate fetală medie mai mică și modificări scheletice (stern cu sternebre fuzionate). Aceste efecte au fost observate în asociere cu toxicitatea maternă și la doze relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, NOAEL pentru șobolan este de 250 mg/kg și zi și pentru iepure de 50 mg/kg și zi, cu o marjă de expunere la doza maximă recomandată la om de 1,14 ori și, respectiv, de 1,10 ori.

În cadrul unui studiu peri-postnatal la șobolan, la generația F1 s-au observat o greutate mai mică a puilor, o ușoară întârziere în dezvoltare înainte de oprirea alăptării și o activitate motorie redusă pentru unii masculi în timpul fazei de maturizare. Nu au fost observate anomalii la puii sacrificați în ziua 4 post-partum, cu excepția leziunilor membrelor posterioare (rotație și/sau umflare a labelor), care au fost înregistrate la 2 pui din loturi de naștere diferite în generația F2 la doze de 500 mg/kg și zi. NOAEL pentru generația F1 a fost de 125 mg/kg și zi, iar pentru toxicitatea maternă și dezvoltarea F2 de 250 mg/kg și zi, cu o marjă de expunere la doza maximă recomandată la om de 0,68 ori și, respectiv, de 1,14 ori.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Există o incompatibilitate fizico-chimică cu următoarele antibiotice: metronidazol, vancomicină, gentamicină, tobramicină sulfat și netilmicină sulfat. În cazul în care este indicat tratamentul concomitent, aceste medicamente trebuie administrate separat.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După reconstituire

Soluția reconstituită trebuie diluată imediat.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 6 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și apoi timp de 2 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiene. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare pe parcursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 20 ml (sticlă transparentă de tip I) cu dop (cauciuc brombutilic) și sigiliu detașabil.

Ambalaje de 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este pentru perfuzie intravenoasă și fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

În prepararea soluției perfuzabile trebuie urmată o tehnică aseptică.

Prepararea dozelor

Cefepimă-enmetazobactam este compatibil cu soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluția injectabilă de glucoză 5% și o asociere de soluție injectabilă de glucoză și soluție injectabilă de clorură de sodiu (care conține 2,5% glucoză și 0,45% clorură de sodiu).

EXBLIFEP este furnizat sub formă de pulbere uscată în flacon cu doză unică și trebuie reconstituit și diluat ulterior pentru perfuzia intravenoasă, după cum este subliniat mai jos.

Pentru prepararea dozei necesare pentru perfuzie intravenoasă, flaconul trebuie reconstituit după cum este precizat în **Tabelul 3** de mai jos:

1. Extrageți 10 ml din punga de perfuzie de 250 ml (soluție injectabilă compatibilă) și reconstituiți pulberea din flaconul cu cefepimă-enmetazobactam.
2. Amestecați încet pentru a dizolva. Soluția reconstituită de cefepimă-enmetazobactam va avea o concentrație aproximativă de cefepimă de 0,20 g/ml și o concentrație aproximativă de enmetazobactam de 0,05 g/ml. Volumul final este de aproximativ 10 ml.

ATENȚIE: SOLUȚIA RECONSTITUITĂ NU ESTE DESTINATĂ INJECTĂRII DIRECTE.

Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior, **imediat**, într-o pungă de perfuzie de 250 ml (soluție injectabilă compatibilă) înainte de perfuzia intravenoasă. Pentru a dilua soluția reconstituită, extrageți conținutul flaconului reconstituit complet sau parțial și adăugați-l înapoi în punga de perfuzie, conform **Tabelului 3** de mai jos.

3. Perfuzia intravenoasă a soluției diluate trebuie finalizată în decurs de 8 ore, dacă soluția este păstrată la frigider (adică, la temperaturi cuprinse între 2° C și 8 °C; în cazul în care a fost ținută la frigider timp de mai puțin de 6 ore, înainte de administrare trebuie lăsată să ajungă temperatura camerei și apoi administrată la temperatura camerei în interval de 2 sau 4 ore).

Tabelul 3: Prepararea dozelor de cefepimă-enmetazobactam

Doza de cefepimă/enmetazobactam	Număr de flacoane pentru reconstituire	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon reconstituit pentru diluarea ulterioară	Volumul final al pungii de perfuzie
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Conținutul întreg (aproximativ 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (a se arunca cantitatea neutilizată)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (a se arunca cantitatea neutilizată)	242,5 ml

A se inspecta flaconul înainte de utilizare. Trebuie utilizat numai dacă soluția nu conține particule. A se utiliza numai soluții limpezi.

Similar altor cefalosporine, soluțiile de cefepimă-enmetazobactam pot dezvolta o culoare galben-arămie, în funcție de condițiile de păstrare. Cu toate acestea, acest lucru nu are nicio influență asupra efectului medicamentului.

Soluția preparată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1794/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiunea actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamentul;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
cefepimă/enmetazobactam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține diclorhidrat de cefepimă monohidrat, echivalent cu cefepimă 2 g și enmetazobactam 0,5 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-arginină.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

Numai pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1794/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulbere pentru concentrat
cefepimă/enmetazobactam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține diclorhidrat de cefepimă monohidrat, echilavent cu cefepimă 2 g și enmetazobactam 0,5 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-arginină.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare i.v. după reconstituire și diluare.

Numai pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Advanz Pharma Limited
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1794/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă cefepimă/enmetazobactam

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EXBLIFEP și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați EXBLIFEP
3. Cum să utilizați EXBLIFEP
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EXBLIFEP
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EXBLIFEP și pentru ce se utilizează

EXBLIFEP este un antibiotic. Acesta conține două substanțe active:

- cefepimă, care aparține unui grup de antibiotice numite cefalosporine de generația a patra și poate distruge anumite bacterii;
- enmetazobactam, care blochează acțiunea unor enzime numite beta-lactamaze. Aceste enzime determină rezistența bacteriilor la cefepimă, distrugând antibioticul înainte ca acesta să poată acționa. Prin blocarea acțiunii beta-lactamazelor, enmetazobactamul mărește eficacitatea cefepimei în distrugerea bacteriilor.

EXBLIFEP este utilizat la adulți pentru tratamentul:

- infecțiilor complicate (severe) la nivelul tractului urinar (vezică urinară și rinichi)
- anumitor tipuri de pneumonie (infecție la nivelul plămânilor) care apar pe durata internării în spital

De asemenea, Exblifep se utilizează pentru tratamentul bacteriemiei (prezența bacteriilor în sânge) din cauza, sau probabil din cauza, oricăror infecții dintre cele enumerate mai sus.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați EXBLIFEP

Nu utilizați EXBLIFEP

- dacă sunteți alergic la cefepimă, enmetazobactam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la cefalosporine, care reprezintă o clasă de antibiotice utilizate pentru tratamentul unei game largi de infecții.
- dacă ați avut o reacție alergică severă (de exemplu, descumare severă a pielii, umflare a feței, mâinilor, picioarelor, buzelor, limbii sau gâtului; sau dificultăți la înghițire sau la respirație) la

aşa-numitele antibiotice beta-lactamice (antibiotice cum sunt penicilinele, carbapenemii sau monobactamii).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul **înainte** să vi se administreze EXBLIFEP dacă:

- aveți alergie la cefalosporine, peniciline sau alte antibiotice (vezi „Nu utilizați Exblifep”)
- aveți sau ați avut astm bronșic sau sunteți predispus să aveți reacții alergice. Medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți orice semne de alergie atunci când vi se administrează acest medicament pentru prima dată (vezi pct. 4).
- aveți probleme cu rinichii. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să modifice doza medicamentului.
- sunteți programat pentru a vi se efectua analize de sânge sau de urină. Acest medicament poate influența rezultatele unor analize (vezi pct. 4).

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul **în timp ce** vi se administrează EXBLIFEP dacă:

- dezvoltăți diaree severă și persistentă în timpul tratamentului sau imediat după tratament. Aceasta poate fi un semn de inflamație la nivelul intestinului gros și poate necesita intervenție medicală imediată.
- suspectați că ați dezvoltat o nouă infecție în timpul tratamentului cu EXBLIFEP. Aceasta poate fi provocată de microorganisme care nu sunt sensibile la cefepimă și poate necesita întreruperea tratamentului cu Exblifep.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații suficiente privind administrarea la acest grup de vârstă.

EXBLIFEP împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- alte antibiotice, în special aminoglicozide (cum este gentamicina) sau comprimate pentru eliminarea apei (diuretice, cum este furosemidul). Dacă utilizați aceste medicamente, funcția rinichilor dumneavoastră trebuie monitorizată.
- medicamente utilizate pentru a preveni coagularea sângelui (anticoagulante cumarinice, cum este warfarina). Efectul acestora poate fi mai mare atunci când luați Exblifep.
- anumite tipuri de antibiotice (antibiotice bacteriostatice). Acestea pot afecta modul în care acționează EXBLIFEP.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă trebuie să vi se administreze EXBLIFEP în timpul sarcinii.

Exblifep poate trece în laptele uman. Dacă alăptați, medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie să opriți alăptarea sau să întrerupeți tratamentul cu EXBLIFE, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate provoca amețeli, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă aveți amețeli.

3. Cum să utilizați EXBLIFEP

Medicul dumneavoastră sau un alt profesionist din domeniul sănătății vă va administra acest medicament sub formă de perfuzie (cu picătura) în venă (direct în sânge) În funcție de tipul de infecție pe care o aveți și de funcția rinichilor dumneavoastră, perfuzia vă va fi administrată în decurs de două sau patru ore.

Doza recomandată este de un flacon (2 g de cefepimă și 0,5 g enmetazobactam) la interval de 8 ore.

Tratamentul durează în mod normal între 7 și 14 zile, în funcție de severitatea și localizarea infecției și de modul în care corpul dumneavoastră răspunde la tratament.

Dacă aveți probleme cu rinichii, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza sau să modifice cât de frecvent vi se administrează EXBLIFEP (vezi pct. 2: Atenționări și precauții).

Dacă utilizați mai mult EXBLIFEP decât trebuie

Având în vedere faptul că acest medicament este administrat de către un medic sau de către un alt profesionist din domeniul sănătății, este puțin probabil că vi se va administra prea mult EXBLIFEP. Cu toate acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice îngrijorare.

Dacă uitați să utilizați EXBLIFEP

Dacă credeți că nu vi s-a administrat o doză de EXBLIFEP, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse, deoarece puteți avea nevoie de tratament medical urgent:

Rare: pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane

- reacție anafilactică (alergică) și angioedem. Acesta poate pune viața în pericol. Semnele și simptomele pot fi umflarea bruscă a buzelor, feței, gâtului sau limbii; erupție severă pe piele; probleme la înghițire sau respirație.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

- sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. Reacții ale pielii extrem de intense și grave. Reacția adversă la nivelul pielii poate apărea sub formă de erupție pe piele, cu sau fără vezicule. Pot apărea iritații ale pielii, inflamație sau umflare la nivelul gurii, gâtului, ochilor, nasului și în jurul organelor genitale și febră și simptome de tip gripal. Erupțiile pe piele pot duce la leziuni grave ale pielii, pe porțiuni extinse (descuamare a epidermului și a mucoaselor superficiale), cu consecințe care pot pune viața în pericol.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse care pot apărea după tratamentul cu Exblifep includ cele enumerate mai jos

Foarte frecvente: pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane

Reacție adversă observată în analize de sânge:

- test Coombs pozitiv (o analiză de sânge care evaluează prezența anticorpilor care atacă celulele roșii din sângele dumneavoastră)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- flebită la locul perfuziei (inflamație la locul perfuziei, care provoacă durere, umflare și roșeață pe traiectul unei vene)
- reacție, durere și inflamație la locul perfuziei
- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- durere de cap

Reacții adverse legate de analizele de sânge:

- concentrații crescute ale enzimelor hepatice în sânge
- concentrații crescute ale bilirubinei (o substanță de culoare galbenă produsă de către ficat) în sânge
- concentrații crescute ale amilazei (o enzimă care ajută corpul la digestia hidrocarburilor) în sânge
- concentrații crescute ale lipazei (o enzimă care ajută corpul la digestia grăsimilor) în sânge
- concentrații crescute ale lactat dehidrogenazei (un marker care indică leziuni la nivelul celulelor și țesuturilor din corp) în sânge
- modificări ale numărului de celule albe în sânge (*eozinofilie*)
- număr scăzut de celule roșii în sânge (*anemie*)
- întârziere a coagulării sângelui (creșterea timpului necesar pentru coagularea sângelui)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- diaree asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD), diaree severă, însoțită de durere, cauzată de o bacterie numită *Clostridioides difficile*
- infecție fungică la nivelul gurii
- infecție vaginală
- inflamație a intestinului gros care provoacă diaree, de obicei cu sânge și mucus
- amețeli, greață, vărsături
- înroșire a pielii, urticarie, mâncărime
- febră
- inflamație la locul administrării perfuziei

Reacții adverse legate de analizele de sânge:

- număr scăzut al unor tipuri de celule în sânge (*leucopenie, neutropenie, trombocitopenie*)
- concentrații crescute ale ureei și creatininei (parametri care indică o scădere a funcției rinichiului) în sânge

Rare: pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane

- respirație dificilă
- durere de stomac, constipație
- infecție fungică
- convulsii (crize)
- modificare a gustului
- senzație de înțepături sau amorțeală la nivelul pielii, furnicături
- senzație de mâncărime în interiorul și în jurul zonei vaginale
- dermatită alergică
- frisoane
- lărgire a vaselor de sânge din corp

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

- comă
- reducere a stării de conștiență
- encefalopatie (o afecțiune a creierului provocată de o substanță nocivă sau o infecție)
- modificare a stării de conștiență
- spasme musculare
- confuzie, halucinații
- rezultate fals pozitive ale prezenței glucozei în urină
- probleme ale rinichilor (insuficiență renală sau orice alte modificări structurale sau disfuncții)

- sângerare
- eritem polimorf (erupție pe piele, care se poate transforma în vezicule și care arată ca niște ținte mici (o pată centrală întunecată înconjurată de o zonă mai palidă, cu un inel întunecat în jurul marginii).

Reacții adverse legate de analizele de sânge:

- număr foarte scăzut de granulocite, un tip de celule albe în sânge (*agranulocitoză*)
- celule roșii în sânge care sunt distruse prea rapid (anemie hemolitică)
- număr scăzut de celule roșii în sânge determinat de incapacitatea măduvei osoase de a produce suficiente celule noi (*anemie aplastică*)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EXBLIFEP

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după „EXP” Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele nedeschise: A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire și diluare: A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C) pentru cel mult 6 ore înainte de utilizare.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EXBLIFEP

- Substanțele active sunt cefepimă și enmetazobactam.
- Fiecare flacon conține diclorhidrat de cefepimă monohidrat, echivalent cu cefepimă 2 g și enmetazobactam 0,5 g.
- Celălalt component este L-arginină.

Cum arată EXBLIFEP și conținutul ambalajului

EXBLIFEP este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) furnizată într-un flacon din sticlă de 20 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigiliu detașabil.

Ambalaje de 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9

D09 V504
Irlanda
+44 (0)208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Fabricant

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

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Prepararea soluției

Acest medicament este pentru perfuzie intravenoasă și fiecare flacon este doar pentru o singură utilizare.

În prepararea soluției perfuzabile trebuie urmată o tehnică aseptică.

Prepararea dozelor

Cefepimă-enmetazobactam este compatibil cu soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluția injectabilă de glucoză 5% și o asociere de soluție injectabilă de glucoză și soluție injectabilă de clorură de sodiu (care conține 2,5% glucoză și 0,45% clorură de sodiu).

EXBLIFEP este furnizat sub formă de pulbere uscată în flacon cu doză unică și trebuie reconstituit și diluat ulterior pentru perfuzia intravenoasă, după cum este subliniat mai jos.

Pentru a prepara doza necesară pentru perfuzia intravenoasă, reconstituiți flaconul astfel cum este determinat în **Tabelul 1** de mai jos:

1. Extrageți 10 ml din punga de perfuzie de 250 ml (soluție injectabilă compatibilă) și reconstituiți pulberea din flaconul cu cefepimă-enmetazobactam.
2. Amestecați încet pentru a dizolva. Soluția reconstituită de cefepimă-enmetazobactam va avea o concentrație aproximativă de cefepimă de 0,20 g/ml și o concentrație aproximativă de enmetazobactam de 0,05 g/ml. Volumul final este de aproximativ 10 ml.

ATENȚIE: SOLUȚIA RECONSTITUITĂ NU ESTE DESTINATĂ INJECTĂRII DIRECTE.

Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior, **imediat**, într-o pungă de perfuzie de 250 ml (soluție injectabilă compatibilă) înainte de perfuzia intravenoasă. Pentru a dilua soluția reconstituită, extrageți conținutul flaconului reconstituit complet sau parțial și adăugați-l înapoi în punga de perfuzie, conform **Tabelului 1** de mai jos.

3. Perfuzia intravenoasă a soluției diluate trebuie finalizată în decurs de 8 ore, dacă este păstrată la frigider (adică, la temperaturi cuprinse între 2° C și 8 °C; în cazul în care a fost ținută la frigider

timp de mai puțin de 6 ore, înainte de administrare trebuie lăsată să ajungă temperatura camerei și apoi administrată la temperatura camerei în interval de 2 sau 4 ore).

Tabelul 1: Prepararea dozelor de cefepimă-enmetazobactam

Doza de cefepimă/enmetazobactam	Număr de flacoane pentru reconstituire	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon reconstituit pentru diluarea ulterioară	Volumul final al pungii de perfuzie
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Conținutul întreg (aproximativ 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (a se arunca cantitatea neutilizată)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (a se arunca cantitatea neutilizată)	242,5 ml

Inspectați flaconul înainte de utilizare. Trebuie utilizat numai dacă soluția nu conține particule. A se utiliza numai soluții limpezi.

Similar altor cefalosporine, soluțiile de cefepimă-enmetazobactam pot dezvolta o culoare galben-aurie, în funcție de condițiile de păstrare. Cu toate acestea, acest lucru nu are nicio influență asupra efectului medicamentului.

Soluția preparată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.