

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXBLIFEP 2 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat cefepim dihydrochloride-monohydraat overeenkomend met 2 g cefepim en 0,5 g enmetazobactam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EXBLIFEP is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- Gecompliceerde urineweginfecties (cUTI), waaronder pyelonefritis
- Nosocomiale pneumonie (HAP), inclusief beademingspneumonie (VAP)

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor gecompliceerde urineweginfecties (cUTI), waaronder pyelonefritis, is de aanbevolen dosis voor patiënten met een normale nierfunctie 2 g/0,5 g cefepim/enmetazobactam elke 8 uur, toegediend als een intraveneus infuus gedurende 2 uur.

Bij patiënten met verhoogde renale klaring (eGFR > 150 ml/min) wordt verlenging van de infusie naar 4 uur aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Voor nosocomiale pneumonie, inclusief beademingspneumonie, is de aanbevolen dosis voor patiënten met een normale nierfunctie 2 g/0,5 g cefepim/enmetazobactam elke 8 uur toegediend als een intraveneus infuus gedurende 4 uur.

De gebruikelijke duur van de behandeling is 7 tot 10 dagen. Over het algemeen dient de behandeling niet korter dan 7 dagen en niet langer dan 14 dagen te duren. Bij patiënten met bacteriëmie kan een behandeling van maximaal 14 dagen nodig zijn.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd alleen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie die een absolute geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) hebben van minder dan 60 ml/min (zie rubriek 5.2). De aanbevolen dosis bij patiënten met verschillende niveaus van nierfunctie wordt gepresenteerd in Tabel 1.

Patiënten die continue nierfunctievervangende therapie (CRRT) krijgen, hebben een hogere dosis nodig dan patiënten die hemodialyse ondergaan. Voor patiënten die continue nierfunctievervangende therapie krijgen, moet de dosis worden aangepast op geleide van de CRRT-klaring (CL_{CRRT} in ml/min).

Bij patiënten met een veranderende nierfunctie moeten de serumcreatinineconcentraties en eGFR minstens elke dag worden gecontroleerd en moet de dosis op basis daarvan worden aangepast.

Voor patiënten met nosocomiale pneumonie, inclusief beademingspneumonie, moet de infusietijd 4 uur bedragen, ongeacht de status van de nierfunctiestoornis.

Tabel 1: Aanbevolen dosis EXBLIFEP bij patiënten met een nierfunctiestoornis

Absolute eGFR (ml/min)	Aanbevolen doseringsschema voor EXBLIFEP (cefepim en enmetazobactam)	Doserings-interval
Licht (60 - <90)	cefepim 2 g en enmetazobactam 0,5 g	Elke 8 uur
Matig (30 - <60)	cefepim 1 g en enmetazobactam 0,25 g	Elke 8 uur
Ernstig (15 - <30)	cefepim 1 g en enmetazobactam 0,25 g	Elke 12 uur
Terminale nierinsufficiëntie (<15)	cefepim 1 g en enmetazobactam 0,25 g	Elke 24 uur
Patiënten die hemodialyse nodig hebben	cefepim 1 g en enmetazobactam 0,25 g oplaaddosis op de eerste dag van de behandeling en cefepim 0,5 g en enmetazobactam 0,125 g daarna (elke 24 uur maar na de hemodialyse-sessie op de dagen van de hemodialyse).	Elke 24 uur
Patiënten die continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan	cefepim 2 g en enmetazobactam 0,5 g	Elke 48 uur

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

EXBLIFEP wordt toegediend via intraveneuze infusie.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor cefalosporinen.
- Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere bètalactamantibiotica (bijv. penicillines, carbapenems of monobactams).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gemeld met cefepim en cefepim-enmetazobactam (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor andere bètalactamantibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor cefepim-enmetazobactam. Alvorens een behandeling te beginnen, moet zorgvuldig navraag worden gedaan om vast te stellen of de patiënt eerdere overgevoeligheidsreacties op bètalactamantibiotica heeft gehad (zie rubriek 4.3).

Cefepim-enmetazobactam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of allergische diathese.

De patiënt moet zorgvuldig worden gemonitord tijdens de eerste toediening. Als er een allergische reactie optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moeten gepaste noodmaatregelen worden genomen.

Verminderde nierfunctie

De dosering moet worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie die een absolute eGFR hebben van minder dan 60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Omkeerbare encefalopathie (bewustzijnsstoornis met inbegrip van verwardheid, hallucinaties, stupor, en coma), myoklonie, convulsies (met inbegrip van niet-convulsieve status epilepticus), en/of nierfalen zijn gemeld met cefepim/enmetazobactam wanneer de dosis niet was verlaagd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. In sommige gevallen werd bij patiënten met een verminderde nierfunctie ondanks aanpassing van de dosering neurotoxiciteit gemeld.

De nierfunctie moet nauwgezet worden gecontroleerd indien geneesmiddelen met nefrotoxisch potentieel zoals aminoglycosiden en krachtige diuretica samen met cefepim-enmetazobactam worden toegediend.

Diarree door *Clostridium difficile* (CDAD)

CDAD is gerapporteerd bij het gebruik van cefepim-enmetazobactam, en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Bij alle patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van cefepim-enmetazobactam moet men bedacht zijn op CDAD. Het staken van de behandeling met cefepim-enmetazobactam en het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van een specifieke behandeling voor *C. difficile* moeten worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van cefepim-enmetazobactam kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen, die onderbreking van de behandeling of andere maatregelen noodzakelijk maakt.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering op basis van leeftijd nodig. Aangezien bij oudere patiënten de kans op een verminderde nierfunctie groter is, moet er zorgvuldigheid worden betracht bij de keuze van de dosis en moet de nierfunctie worden bewaakt.

Beperkingen van de klinische gegevens

Nosocomiale pneumonie, inclusief beademingspneumonie

Het gebruik van cefepim-enmetazobactam voor de behandeling van patiënten met nosocomiale pneumonie, inclusief beademingspneumonie, is gebaseerd op de ervaring met cefepim alleen en op farmacokinetische-farmacodynamische analyses voor cefepim-enmetazobactam.

Beperkingen van het spectrum van antibacteriële werking

Cefepim is weinig of niet werkzaam tegen de meeste grampositieve organismen en anaeroben (zie rubriek 4.2 en 5.1). Aanvullende antibacteriële middelen moeten worden gebruikt wanneer bekend is, of het vermoeden bestaat, dat deze pathogenen bijdragen aan het infectieproces.

Het remmende spectrum van enmetazobactam omvat klasse A 'extended spectre' β -lactamasen (ESBL's). Enmetazobactam remt de klasse A carbapenemase *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase (KPC) niet op betrouwbare wijze en remt de klasse B, klasse C of klasse D bètalactamasen niet. Cefepim is over het algemeen stabiel tegen hydrolyse door het klasse C enzym AmpC en het klasse D enzym OXA-48 (zie rubriek 5.1).

Interferentie met serologische tests

Een positieve directe of indirecte Coombs-test zonder klachten van hemolyse kan ontstaan tijdens de behandeling met cefepim-enmetazobactam zoals bij cefepim is gezien.

Cefalosporinen kunnen een foutpositieve reactie veroorzaken voor glucosurie bij tests op basis van koperreductie (Benedict- of Fehling-reagens, of met Clinitest-tabletten), maar niet bij tests op basis van enzymen (glucose-oxidase). Daarom wordt aanbevolen om glucosetests op basis van enzymatische glucose-oxidase-reacties te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is met enmetazobactam geen klinisch onderzoek naar interactie uitgevoerd. Op basis van in-vitro-onderzoeken en afgaande op de eliminatieroutes is de kans op farmacokinetische interactie voor enmetazobactam klein.

Gelijktijdige behandeling met bacteriostatische antibiotica kan van invloed zijn op de werking van bètalactamantibiotica. Cefalosporinen kunnen de werking van cumarineanticoagulantia versterken, zoals bij cefepim is gezien.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van cefepim-enmetazobactam bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij relevante klinische blootstelling aan enmetazobactam, maar geen teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Enmetazobactam mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer er een duidelijke indicatie voor is en alleen indien het voordeel voor de moeder groter is dan het risico voor het kind.

Borstvoeding

Fysicochemische gegevens suggereren excretie van cefepim-enmetazobactam in de moedermelk bij de mens, en er is aangetoond dat cefepim-enmetazobactam bij ratten wordt uitgescheiden in de melk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met cefepim-enmetazobactam moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van cefepim en enmetazobactam op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Bij mannetjes- en vrouwtjesratten die met cefepim of enmetazobactam werden behandeld is geen nadelig effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

EXBLIFEP heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Mogelijke bijwerkingen zoals een veranderde staat van bewustzijn, duizeligheid, verwardheid of hallucinaties kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 4.9).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die optraden in het fase 3-onderzoek waren alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd (4,8%), aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd (3,5%), diarree (2,9%), en flebitis op de infusieplaats (1,9%). Een ernstige bijwerking van *Clostridioides difficile*-colitis trad op bij 0,2% (1/516).

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met cefepim als monotherapie tijdens klinische onderzoeken of postmarketing surveillance en/of vastgesteld tijdens fase 2- en/of fase 3-onderzoeken met cefepim-enmetazobactam.

De bijwerkingen zijn ingedeeld per systeem/orgaanklasse, frequentie, voorkeursterm volgens MedDRA-terminologie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2. Frequentie van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	MedDRA-voorkeursterm (PT)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	<i>Clostridioides difficile</i> -geassocieerde diarree (CDAD), orale candidiasis ^a , vaginale infectie
	Zelden	Candida-infectie*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Coombs-test positief*
	Vaak	Protrombinetijd verlengd ^a , partiële tromboplastinetijd verlengd ^a , anemie ^a , eosinofilie ^a
	Soms	Trombocytopenie, leukopenie ^a , neutropenie ^a
	Niet bekend	Aplastische anemie ^b , hemolytische anemie ^b , agranulocytose ^a
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reactie ^a , angio-oedeem ^a , allergische dermatitis
	Niet bekend	Anafylactische shock ^a
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Urineglucose foutpositief ^a
Psychische stoornissen	Niet bekend	Verwarde toestand ^a , hallucinatie ^a
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Convulsie ^a , paresthesie ^a , dysgeusie
	Niet bekend	Coma, stupor ^a , encefalopathie ^a , veranderde bewustzijnstoestand ^a , myoklonie ^a
Bloedvataandoeningen	Vaak	Flebitis op de infusieplaats
	Zelden	Vasodilatatie ^a
	Niet bekend	Hemorragie ^b ,
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Dyspneu ^a
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree
	Soms	Pseudomembraneuze colitis, colitis, braken, misselijkheid,
	Zelden	Buikpijn, constipatie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bilirubine in bloed verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Uitslag
	Soms	Erytheem, urticaria, pruritus

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	MedDRA-voorkeursterm (PT)
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse ^b , Stevens-Johnson-syndroom ^b , erythema multiforme ^b
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Ureum in bloed verhoogd, creatinine in bloed verhoogd
	Niet bekend	Nierfalen ^a , toxische nefropathie ^b
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de infusieplaats, pijn op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats
	Soms	Pyrexia ^a , ontsteking op de infusieplaats
	Zelden	Koude rillingen ^a
Onderzoeken	Vaak	Amylase verhoogd, lipase verhoogd, lactaatdehydrogenase verhoogd

^a: Bijwerkingen die alleen met cefepim zijn gemeld.

^b: Bijwerkingen die over het algemeen worden toegeschreven aan andere stoffen in de klasse (klasse-effecten).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen van overdosering zijn onder meer encefalopathie (bewustzijnsstoornis met inbegrip van verwardheid, hallucinaties, stupor en coma), myoclonus en insulpen (zie rubriek 4.8).

Behandeling

Accidentele overdosering is voorgekomen wanneer hoge doses aan patiënten met een verminderde nierfunctie werden gegeven (zie rubriek 4.2 en 4.4).

In geval van ernstige overdosering, met name bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie, kan hemodialyse helpen bij het verwijderen van cefepim en enmetazobactam uit het lichaam; peritoneale dialyse is niet effectief (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere bètalactam antibacteriële middelen, vierde generatie cefalosporinen; ATC-code: J01DE51

Werkingsmechanisme

Cefepim heeft een bacteriedodende werking doordat het de peptidoglycaan-celwandsynthese remt als gevolg van binding aan, en remming van, penicillinebindende proteïnen (PBP's). Cefepim is over het algemeen stabiel tegen hydrolyse door klasse C enzym AmpC en klasse D enzym OXA-48.

Enmetazobactam is een penicillaanzuursulfon bètalactamaseremmer, in structuur verwant aan penicilline. Enmetazobactam bindt aan β -lactamasen en voorkomt de hydrolyse van cefepim. Het is werkzaam tegen klasse A ESBL's.

Enmetazobactam remt de klasse A carbapenemase KPC niet op betrouwbare wijze en remt de klasse B, klasse C of klasse D bètalactamasen niet.

Resistentie

Bacteriële resistentiemechanismen die mogelijk van invloed kunnen zijn op cefepim-enmetazobactam omvatten mutante of verworven PBP's, verminderde permeabiliteit van het buitenmembraan voor een van beide verbindingen, actieve efflux van een van beide verbindingen en β -lactamase-enzymen die refractair zijn ten opzichte van remming door enmetazobactam en in staat zijn tot hydrolyse van cefepim.

Antibacteriële werking in combinatie met andere middelen

Er werd geen antagonisme aangetoond in *in vitro* uitgevoerde geneesmiddelcombinatieonderzoeken met cefepim-enmetazobactam en azitromycine, aztreonam, clindamycine, daptomycine, doxycycline, gentamicine, levofloxacin, linezolid, metronidazol, trimethoprim-sulfamethoxazol, of vancomycine.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor cefepim-enmetazobactam interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de minimale remmende concentratie (MRC). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er is aangetoond dat de antibacteriële werking van cefepim het best correleert met het percentage van de tijd van het doseringsinterval waarin de vrije concentratie van de werkzame stof boven de MRC van cefepim-enmetazobactam lag (% fT >MRC). Voor enmetazobactam is de farmacokinetische/farmacodynamische index het percentage van de tijd van het doseringsinterval waarin de vrije concentratie van de werkzame stof boven een drempelconcentratie (% fT >C_T) lag.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is werkzaamheid aangetoond tegen de onder elke indicatie genoemde pathogenen die *in vitro* gevoelig waren voor cefepim-enmetazobactam.

Gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis

Gramnegatieve micro-organismen:

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

De klinische werkzaamheid is niet vastgesteld tegen de volgende pathogenen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties, hoewel *in vitro*-onderzoek aangeeft dat ze gevoelig zouden zijn voor cefepim en cefepim-enmetazobactam in de afwezigheid van verworven resistentiemechanismen:

Gramnegatieve micro-organismen:

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

Grampositieve micro-organismen:

- *Staphylococcus aureus* (alleen meticillinegevoelige *S. aureus*)

In-vitro-gegevens duiden erop dat de volgende soorten ongevoelig zijn voor cefepim-enmetazobactam:

- *Enterococcus* spp.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met EXBLIFEP in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met infecties veroorzaakt door gramnegatieve organismen (voor de beoogde indicaties 'Behandeling van gecompliceerde urineweginfecties' (cUTI), waaronder acute pyelonefritis', 'Behandeling van nosocomiale pneumonie (HAP), inclusief beademingspneumonie (VAP)' en 'Behandeling van patiënten met bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties') (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze (i.v.) toediening van 2 g cefepim en 0,5 g enmetazobactam gedurende 2 uur aan patiënten met cUTI q8h, bedroegen de piekplasmaconcentraties (C_{\max}) beoordeeld op dag 1 en dag 7 87-100 mcg/ml en 17-20 mcg/ml voor respectievelijk cefepim en enmetazobactam.

Er was geen significant verschil in C_{\max} en AUC tussen gezonde vrijwilligers en cUTI-patiënten bij de farmacokinetische analyse van de populatie.

Distributie

Cefepim en enmetazobactam worden goed gedistribueerd in de lichaamsvloeistoffen en weefsels inclusief het bronchiale slijmvlies. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie was het totale distributievolume 16,9 l voor cefepim en 20,6 l voor enmetazobactam.

De serum-eiwitbinding van cefepim is ongeveer 20% en is afhankelijk van de concentratie in het serum. Voor enmetazobactam is de serum-eiwitbinding te verwaarlozen.

Een onderzoek naar epitheelbekledingsvocht (*epithelial lining fluid*, ELF) bij gezonde vrijwilligers liet zien dat 8 uur na de start van de infusie cefepim en enmetazobactam soortgelijke longpenetratie hebben tot respectievelijk 73% en 62%, met een biodistributiecoëfficiënt fAUC (ELF/plasma) gedurende het volledige 8 uur durende doseringsinterval van 47% voor cefepim en 46% voor enmetazobactam.

Biotransformatie

Cefepim wordt in geringe mate gemetaboliseerd. De primaire metaboliet is N-methylpyrrolidine (NMP), dat ongeveer 7% van de dosis vertegenwoordigt.

Enmetazobactam ondergaat minimaal hepatisch metabolisme.

Eliminatie

Zowel cefepim als enmetazobactam wordt primair als onveranderde stof uitgescheiden via de nieren.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van cefepim 2 g en enmetazobactam 500 mg bij gecombineerde toediening aan cUTI-patiënten bedroeg respectievelijk 2,7 uur en 2,6 uur.

Onveranderd cefepim dat wordt teruggevonden in de urine vertegenwoordigt ongeveer 85% van de toegediende dosis.

Voor enmetazobactam werd ongeveer 90% van de dosis onveranderd uitgescheiden in de urine in een periode van 24 uur. De gemiddelde renale klaring voor enmetazobactam was 5,4 l/u en de gemiddelde totale klaring was 8,1 l/u.

Er is geen accumulatie van cefepim of enmetazobactam na meerdere intraveneuze infusies die gedurende 7 dagen elke 8 uur worden toegediend bij proefpersonen met een normale nierfunctie.

Lineariteit/non-lineariteit

De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van cefepim en enmetazobactam namen evenredig toe met de dosis bij het onderzochte dosisbereik (1 gram tot 2 gram voor cefepim en 0,6 gram tot 4 gram voor enmetazobactam) bij toediening als enkele intraveneuze infusie.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De farmacokinetiek van cefepim is onderzocht bij oudere mannen en vrouwen (65 jaar en ouder). De veiligheid en werkzaamheid bij oudere patiënten waren vergelijkbaar met die bij volwassenen, terwijl bij oudere patiënten de eliminatiehalfwaardetijd iets langer was en de renale klaring lager. Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 4.2 en 4.4).

De farmacokinetische analyse van de populatie voor enmetazobactam liet bij oudere patiënten geen klinisch relevante verandering in de farmacokinetische parameters zien.

Verminderde nierfunctie

Voor cefepim is de AUC_{0inf} zonder dosisaanpassing ongeveer 1,9 keer, 3 keer en 5 keer hoger voor proefpersonen met respectievelijk een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis dan voor proefpersonen met een normale nierfunctie, en 12 keer hoger voor proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie die voorafgaand aan de toediening van cefepim-enmetazobactam dialyse ondergingen dan voor proefpersonen met een normale nierfunctie.

Voor enmetazobactam is de AUC_{0inf} zonder dosisaanpassing ongeveer 1,8 keer, 3 keer en 5 keer hoger voor proefpersonen met respectievelijk een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis dan voor proefpersonen met een normale nierfunctie, en 11 keer hoger voor proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie die voorafgaand aan de toediening van cefepim-enmetazobactam dialyse ondergingen dan voor proefpersonen met een normale nierfunctie.

Om een systemische blootstelling te handhaven die gelijk is aan die bij mensen met een normale nierfunctie is aanpassing van de dosis noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij hemodialyse-vrijwilligers (n=6) bedroeg na toediening 23,8 uur en 16,5 uur voor respectievelijk cefepim en enmetazobactam. In geval van hemodialyse moet de dosis onmiddellijk na voltooiing van de dialyse worden toegediend (zie rubriek 4.2). Vergeleken met de waarden wanneer de dialyse voorafgaand aan de toediening werd uitgevoerd (klaring voor cefepim en enmetazobactam respectievelijk 0,7 l/u en 0,8 l/u) verhoogde hemodialyse de systemische klaring bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie wanneer de dialyse na de toediening werd uitgevoerd (klaring voor cefepim en enmetazobactam respectievelijk 2,1 l/u en 3,0 l/u).

Voor cefepim bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd 19 uur voor continue ambulante peritoneale dialyse.

Verhoogde renale klaring

Simulaties met behulp van het farmacokinetisch populatiemodel toonden aan dat patiënten met supra-normale creatinineklaring (> 150 ml/min) een daling van systemische blootstelling van 28% hadden vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (80-150 ml/min). Bij deze populatie wordt op basis van farmacokinetische/farmacodynamische overwegingen verlenging van de infusieduur naar 4 uur aanbevolen om de juiste systemische blootstelling te handhaven (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Bij toediening van een enkele dosis van 1 g, was de kinetiek van cefepim onveranderd bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Enmetazobactam ondergaat minimaal hepatisch metabolisme en heeft een laag potentieel voor veranderde farmacokinetiek als er sprake is van een leverfunctiestoornis. Aanpassing van de dosis is daarom niet nodig.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van cefepim-enmetazobactam is nog niet beoordeeld bij patiënten in de leeftijd vanaf de geboorte tot 18 jaar oud.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cefepim

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit. Er zijn geen langdurige onderzoeken uitgevoerd bij dieren om het carcinogeen potentieel te beoordelen.

Enmetazobactam

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie of genotoxiciteit. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd met enmetazobactam.

Algemene toxiciteit

28 dagen na eenmaal daagse intraveneuze toediening van alleen enmetazobactam werden dosisafhankelijke bevindingen waargenomen met betrekking tot de lever, in termen van hepatocellulaire accumulatie van glycogeen vergezeld door toenames in het gewicht van de lever bij

ratten en door cysteuze degeneratie/necrose van enkelvoudige cellen en verhoogde gehalten van cholesterol en leverenzymen.

De effecten op de lever die werden veroorzaakt door enmetazobactam veranderden niet of werden niet erger wanneer dit in combinatie met cefepim werd gegeven. Na maximaal 4 weken (bij ratten) en 13 weken (bij honden) van eenmaaldaagse intraveneuze toediening van enmetazobactam en cefepim werden overeenkomende bijwerkingen (in ieder geval deels omkeerbaar) op de lever waargenomen bij 250/500 mg/kg/dag bij ratten (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) en bij 200/400 mg/kg/dag bij honden (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$). Deze doses leidden tot een blootstellingsmarge van 0,86-voud bij ratten en 2,8-voud bij honden ten opzichte van de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$). Op de NOAEL's van 125/250 mg/kg/dag bij ratten en 50/100 mg/kg/dag bij honden bedroeg de marge tot de blootstelling met de maximale aanbevolen humane dosis respectievelijk 0,57-voud en 0,71-voud.

Reproductietoxiciteit

Bij reproductietoxiciteit van enmetazobactam bij de rat en het konijn werd zowel bij de rat als het konijn vertraagde ossificatie van het skelet (gelokaliseerd tot de schedel) vastgelegd. Verhoogd post-implantatieverlies, lager gemiddeld foetaal gewicht en skeletafwijkingen (sternum met vergroeide sternbrae) werden waargenomen bij konijnen. Deze effecten werden waargenomen samen met maternale toxiciteit en bij klinisch relevante doses. De NOAEL voor de rat is dus 250 mg/kg/dag en voor het konijn 50 mg/kg/dag met een marge tot de blootstelling met de maximale aanbevolen dosis voor de mens van respectievelijk 1,14-voud en 1,10-voud.

In een peri-postnataal onderzoek bij de rat werden een lager gewicht van de jongen, een kleine vertraging in de ontwikkeling vóór het spenen en verminderde motorische activiteit voor een paar mannetjes tijdens de rijpingsfase waargenomen in de F1-generatie. Er werden geen afwijkingen waargenomen bij jongen die werden geruimd op dag 4 *post partum*, met uitzondering van laesies aan de achterpoten (rotatie van poot en/of gezwollen poot), die bij 2 jongen uit verschillende nestjes in de F2-generatie op 500 mg/kg/dag werden vastgelegd. NOAEL voor de F1-generatie waren 125 mg/kg/dag en voor maternale toxiciteit en F2-ontwikkeling 250 mg/kg/dag, met een marge tot de blootstelling met de maximale aanbevolen dosis voor de mens van respectievelijk 0,68-voud en 1,14-voud.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of oplossingen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Er is een fysisch-chemische onverenigbaarheid met de volgende antibiotica: metronidazol, vancomycine, gentamicine, tobramycinesulfaat en netilmicinesulfaat. Als gelijktijdige behandeling is geïndiceerd, dienen dergelijke middelen apart te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na reconstitutie

De gereconstitueerde injectieflacon moet onmiddellijk verder worden verdund.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit in gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij 2 °C tot 8 °C gevolgd door 2 uur bij 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk na opening/reconstitutie/verdunning te worden gebruikt, tenzij de methode die hierbij is gehanteerd de kans op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (type I helder glas) van 20 ml met stop (broombutylrubber) en flip-off-dop.

Verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is voor intraveneuze infusie en elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bij bereiding van de infusievloeistof moet een aseptische techniek worden gehanteerd.

Bereiding van de doses

Cefepim-enmetazobactam is compatibel met natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) oplossing voor injectie, glucose 5% oplossing voor injectie en een combinatie van glucose oplossing voor injectie en natriumchloride oplossing voor injectie (met daarin glucose 2,5% en natriumchloride 0,45%).

EXBLIFEP wordt geleverd als een droog poeder in een injectieflacon voor een enkele dosis, dat moet worden gereconstitueerd en verder verdund voorafgaand aan intraveneuze infusie zoals hieronder beschreven.

Om de benodigde dosis voor intraveneuze infusie te bereiden, dient de injectieflacon te worden gereconstitueerd volgens onderstaande **Tabel 3**:

1. Trek 10 ml op uit een infuuszak van 250 ml (compatibele oplossing voor injectie) en reconstitueer de injectieflacon met cefepim-enmetazobactam.
2. Voorzichtig mengen om te laten oplossen. De gereconstitueerde cefepim-enmetazobactam-oplossing zal een concentratie cefepime van circa 0,20 g/ml en een concentratie enmetazobactam van circa 0,05 g/ml hebben. Het uiteindelijke volume is ongeveer 10 ml.
LET OP: DE GERECONSTITUEERDE OPLOSSING IS NIET BESTEMD VOOR RECHTSTREEKSE INJECTIE.

De gereconstitueerde oplossing moet **onmiddellijk** verder worden verdund in een infuuszak van 250 ml (compatibele oplossing voor injectie) voorafgaand aan intraveneuze infusie. Om de gereconstitueerde oplossing te verdunnen: trek de gehele of gedeeltelijke gereconstitueerde inhoud van de injectieflacon op en spuit deze terug in de infuuszak volgens **Tabel 3** hieronder.

3. De intraveneuze infusie van de verdunde oplossing moet binnen 8 uur worden voltooid, indien bewaard in de koelkast (d.w.z. op 2° C tot 8 °C; waar het is gekoeld gedurende minder dan 6 uur, vervolgens op kamertemperatuur kan komen en vervolgens op kamertemperatuur wordt toegediend gedurende 2 of 4 uur).

Tabel 3: Bereiding van doses cefepim-enmetazobactam

Dosis cefepim/enmetazobactam	Aantal injectieflacons om te reconstrueren	Hoeveelheid om op te trekken uit elke gereconstitueerde injectieflacon voor verdere verdunning	Uiteindelijke volume van infuuszak
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Volledige inhoud (ongeveer 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (ongebruikte deel weggooien)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (ongebruikte deel weggooien)	242,5 ml

Inspecteer de injectieflacon vóór gebruik. Deze mag alleen worden gebruikt als de oplossing geen deeltjes bevat. Gebruik uitsluitend heldere oplossingen.

Net als andere cefalosporinen kunnen cefepim-enmetazobactam-oplossingen een gele tot geelbruine kleur krijgen, afhankelijk van de bewaarcondities. Dit heeft echter geen negatieve invloed op de werking van het middel.

De bereide oplossing moet via een intraveneuze infusie worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1794/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
cefepim/enmetazobactam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat cefepim dihydrochloride-monohydraat overeenkomend met 2 g cefepim en 0,5 g enmetazobactam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

L-arginine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1794/001

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in braille

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. Uniek identificatiekenmerk - 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXBLIFEP 2 g/0,5 g poeder voor concentraat
cefepim/enmetazobactam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat cefepim dihydrochloride-monohydraat overeenkomend met 2 g cefepim en 0,5 g enmetazobactam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

L-arginine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor i.v. gebruik na reconstitutie en verdunning.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Advanz Pharma Limited
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1794/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

EXBLIFEP 2 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie cefepim/enmetazobactam

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EXBLIFEP en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is EXBLIFEP en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EXBLIFEP is een antibioticum, een middel tegen ontstekingen met bacteriën. Er zitten twee werkzame stoffen in:

- cefepim, een antibioticum uit de groep cefalosporinen van de vierde generatie. Cefepim doodt bepaalde bacteriën.
- enmetazobactam, dat de werking blokkeert van bepaalde enzymen (bètalactamasen). Deze enzymen zorgen dat de bacterie niet meer gevoelig is voor cefepim. Dit komt doordat het enzym het antibioticum afbreekt voordat het kan werken. Door de werking van deze enzymen te blokkeren, doodt cefepim de bacteriën beter.

EXBLIFEP wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- gecompliceerde (ernstige) infecties van blaas en nieren (urinewegen)
- bepaalde soorten longontsteking (infectie van de longen) die u kunt krijgen tijdens een opname in het ziekenhuis

Exblifep wordt ook gebruikt voor de behandeling van bacteriën in het bloed (bacteriëmie) als dit komt, of misschien komt door een van de infecties die hier boven staan.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u bent allergisch voor cefalosporinen. Dit zijn antibiotica die worden gebruikt voor de behandeling van veel verschillende infecties.
- u heeft ooit een ernstige allergische reactie gehad door bètalactamantibiotica, dit zijn antibiotica zoals penicillines, monobactams en carbapenems. U had bijvoorbeeld last van ernstig loslaten van de huid; zwelling van gezicht, handen, voeten, lippen, tong of keel; of moeite met slikken of ademen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker **voordat** u dit middel gebruikt, als:

- u allergisch bent voor cefalosporinen, penicillines of andere antibiotica (zie 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?')
- u astma heeft of heeft gehad of als u snel allergische reacties krijgt. Uw arts controleert u dan op allergische klachten bij de eerste keer dat u dit geneesmiddel krijgt (zie rubriek 4).
- u nierproblemen heeft. Uw arts past dan misschien aan hoeveel u van dit geneesmiddel krijgt.
- u een afspraak heeft staan voor onderzoek van uw bloed of urine. Dit geneesmiddel kan de uitslag van sommige onderzoeken veranderen (zie rubriek 4).

Neem contact op met uw arts of apotheker **terwijl** u dit middel gebruikt, in de volgende gevallen:

- u krijgt ernstige diarree die niet overgaat tijdens of vlak na de behandeling. Dit kan komen door een ontsteking van de dikke darm. U heeft dan snel medische hulp nodig.
- u gebruikt dit middel lange tijd en u denkt dat u een nieuwe infectie heeft. Dit kan komen door bacteriën die niet meer gevoelig zijn voor cefepim. Misschien moet u de behandeling met dit middel stoppen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen onder de 18 jaar. Er is te weinig bekend over het gebruik van dit middel tot deze leeftijd.

Gebruik u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast EXBLIFEP nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts vooral als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:

- andere antibiotica, vooral aminoglycosiden (bijvoorbeeld gentamicine) of 'plaspillen' (diuretica, bijvoorbeeld furosemide). Als u deze geneesmiddelen gebruikt, moet regelmatig worden gecontroleerd hoe goed uw nieren werken.
- bloedverdunners (cumarineanticoagulantia, bijvoorbeeld warfarine). Deze middelen kunnen sterker werken als u EXBLIFEP gebruikt.
- sommige soorten antibiotica (bacteriostatische antibiotica). Deze kunnen ervoor zorgen dat EXBLIFEP minder goed werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts beslist of u dit middel tijdens de zwangerschap kunt krijgen.

Dit middel kan in de moedermelk komen. Als u borstvoeding geeft zal uw arts bepalen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of dat u dit geneesmiddel beter niet kunt krijgen. Uw arts kijkt hierbij naar het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich door dit geneesmiddel duizelig voelen. Hierdoor kan u misschien minder goed autorijden of machines gebruiken. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines totdat u niet meer duizelig bent.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts of andere zorgverlener zal dit geneesmiddel bij u toedienen via een infuus in een ader (direct in de bloedbaan). U krijgt het infuus 2 of 4 uur. Dit hangt af van wat voor infectie u heeft en hoe goed uw nieren werken.

De aanbevolen dosis is 1 injectieflacon (2 gram cefepim en 0,5 gram enmetazobactam) elke 8 uur.

De behandeling duurt meestal tussen de 7 en 14 dagen. afhankelijk van hoe erg de infectie is, waar die zit en hoe uw lichaam op de behandeling reageert.

Heeft u problemen met uw nieren? Misschien krijgt u dan minder van dit middel of wordt veranderd hoe vaak u dit middel krijgt (zie rubriek 2: Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?).

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

U krijgt dit geneesmiddel van een arts of verpleegkundige. De kans dat u te veel krijgt is klein. Maar vertel het uw arts of verpleegkundige direct als u zich zorgen maakt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u denkt dat u een dosis van dit middel niet heeft gekregen, vertel dit dan direct aan uw arts of andere zorgverlener.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt. Het kan zijn dat u met spoed medische behandeling nodig heeft:

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- allergische reactie (*anafylaxie*) en zwelling van weefsels (*angio-oedeem*). Dit kan levensbedreigend zijn. Klachten kunnen zijn: zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong; ernstige huiduitslag; problemen met slikken of ademen.

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Heel heftige en ernstige reacties van de huid. Uitslag op de huid met of zonder blaren, huidirritatie, zweertjes of zwelling in de mond, keel, ogen, neus en rond de penis of vagina, en koorts en klachten die op griep lijken kunnen ontstaan. De huiduitslag kan zich ontwikkelen tot ernstige beschadiging van de huid op grote delen van het lichaam (loslaten van het bovenste deel van de huid en de bovenste laag van de slijmvliezen). Dit kan levensbedreigend zijn. (*stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse*).

Overige bijwerkingen

Andere bijwerkingen die kunnen voorkomen na behandeling met EXBLIFEB worden hieronder genoemd.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

Bijwerkingen die te zien zijn in de resultaten van bloedonderzoek:

- positieve test bij een bloedonderzoek waarmee wordt gecontroleerd op antistoffen die de rode bloedcellen in uw lichaam aanvallen (*positieve Coombs-test*)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- ontsteking op de plaats van het infuus, met pijn, zwelling en roodheid langs een ader (*flebitis op de infusieplaats*)

- reactie, pijn en ontsteking op de plaats van het infuus
- diarree
- huiduitslag
- hoofdpijn

Bijwerkingen die blijken uit bloedonderzoek:

- te veel leverenzymen in het bloed
- teveel van een stof in het bloed die door de lever wordt gemaakt (*verhoogd bilirubinegehalte*)
- teveel van een enzym in het bloed dat het lichaam helpt om koolhydraten te verteren (*verhoogd amylasegehalte*)
- teveel van een enzym in het bloed dat het lichaam helpt om vet te verteren (*verhoogd lipasegehalte*)
- een teken in het bloed dat cellen en weefsels in het lichaam beschadigd zijn (*verhoogd lactaatdehydrogenasegehalte*)
- te veel witte bloedcellen in uw bloed (*eosinofilie*)
- te weinig rode bloedcellen (*bloedarmoede, anemie*)
- het stollen van het bloed duurt langer (*vertraagde bloedstolling*)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- pijnlijke, ernstige diarree door de bacterie met de naam '*Clostridioides difficile*' (*Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree, CDAD)
- schimmelinfectie in de mond
- infectie van de vagina
- ontsteking van de dikke darm, die leidt tot diarree, meestal met bloed en slijm
- duizelig zijn, misselijk zijn, overgeven
- rood worden van de huid, galbulten, jeuk
- koorts
- ontsteking op de plaats van het infuus

Bijwerkingen die blijken uit bloedonderzoek:

- laag aantal van bepaalde bloedcellen (*leukopenie, neutropenie, trombocytopenie*)
- verhoogd ureum- en creatininegehalte in het bloed (dit kan komen doordat de nieren minder goed werken)

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- kortademig zijn
- maagpijn, verstopping
- schimmelinfectie
- stuipen (epileptische aanvallen)
- eten en drinken smaakt anders dan normaal
- prikkend gevoel of geen gevoel van uw huid, gevoel alsof armen of benen slapen
- jeuk in en om de vagina
- allergische ontsteking van de huid
- koude rillingen
- wijder worden van bloedvaten in het lichaam

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- coma
- verminderd bewustzijn
- een ziekte van de hersenen, veroorzaakt door een schadelijke stof of infectie (*encefalopathie*)
- veranderd bewustzijn
- spiertrekkingen
- in de war zijn, hallucinaties
- verkeerde uitslag van onderzoek van glucose in urine
- nierproblemen (falen of een andere structurele verandering of dysfunctie)
- bloedingen

- huiduitslag met blaren, die eruitziet als kleine schietschijven (donkere vlek in het midden met daaromheen een lichter gebied en daaromheen weer een donkere ring langs de rand) (*erythema multiforme*).

Bijwerkingen die blijken uit bloedonderzoek:

- veel te weinig van een bepaald soort witte bloedcellen (*granulocyten*) (*agranulocytose*)
- te snelle afbraak van rode bloedcellen (*hemolytische anemie*)
- te weinig rode bloedcellen, doordat uw beenmerg niet genoeg nieuwe cellen kan maken (*aplastische anemie*)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons: Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie en verdunning: Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C), niet langer dan 6 uur voorafgaand aan gebruik.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn cefepim en enmetazobactam.
- Elke injectieflacon bevat cefepim dihydrochloride monohydraat overeenkomend met 2 g cefepim en 0,5 g enmetazobactam.
- De andere stof in dit middel is L-arginine.

Hoe ziet EXBLIFEP eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

EXBLIFEP is een wit tot lichtgeel poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat), geleverd in een 20 ml glazen injectieflacon met een broombutyl rubberen stop en flip-off dop.

Verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House

Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Ierland
+44 (0)208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding van de oplossing

Dit geneesmiddel is voor intraveneuze infusie en elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bij bereiding van de infusievloeistof moet een aseptische techniek worden gehanteerd.

Bereiding van de doses

Cefepim-enmetazobactam is compatibel met natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) oplossing voor injectie, glucose 5% oplossing voor injectie en een combinatie van glucose oplossing voor injectie en natriumchloride oplossing voor injectie (met daarin glucose 2,5% en natriumchloride 0,45%).

EXBLIFEP wordt geleverd als een droog poeder in een injectieflacon voor een enkele dosis, dat moet worden gereconstitueerd en verder verdund voorafgaand aan intraveneuze infusie zoals hieronder beschreven.

Om de benodigde dosis voor intraveneuze infusie te bereiden: reconstitueer de injectieflacon op basis van **Tabel 1** hieronder:

1. Trek 10 ml op uit een infuuszak van 250 ml (compatibele oplossing voor injectie) en reconstitueer de injectieflacon met cefepim-enmetazobactam.
2. Voorzichtig mengen om te laten oplossen. De gereconstitueerde cefepim-enmetazobactam-oplossing zal een concentratie cefepime van circa 0,20 g/ml en een concentratie enmetazobactam van circa 0,05 g/ml hebben. Het uiteindelijke volume is ongeveer 10 ml.
LET OP: DE GERECONSTITUEERDE OPLOSSING IS NIET BESTEMD VOOR RECHTSTREEKSE INJECTIE.

De gereconstitueerde oplossing moet **onmiddellijk** verder worden verdund in een infuuszak van 250 ml (compatibele oplossing voor injectie) voorafgaand aan intraveneuze infusie. Om de

gereconstitueerde oplossing te verdunnen: trek de gehele of gedeeltelijke gereconstitueerde inhoud van de injectieflacon op en spuit deze terug in de infuuszak volgens **Tabel 1** hieronder.

3. De intraveneuze infusie van de verdunde oplossing moet binnen 8 uur worden voltooid, indien bewaard in de koelkast (d.w.z. op 2° C tot 8 °C; waar het is gekoeld gedurende minder dan 6 uur, vervolgens op kamertemperatuur kan komen en vervolgens op kamertemperatuur wordt toegediend gedurende 2 of 4 uur).

Tabel 1: Bereiding van doses cefepim-enmetazobactam

Dosis cefepim/enmetazobactam	Aantal injectieflacons om te reconstitueren	Hoeveelheid om op te trekken uit elke gereconstitueerde injectieflacon voor verdere verdunning	Uiteindelijke volume van infuuszak
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Volledige inhoud (ongeveer 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (ongebruikte deel weggooien)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (ongebruikte deel weggooien)	242,5 ml

Inspecteer de injectieflacon vóór gebruik. Deze mag alleen worden gebruikt als de oplossing geen deeltjes bevat. Gebruik uitsluitend heldere oplossingen.

Net als andere cefalosporinen kunnen cefepim-enmetazobactam-oplossingen een gele tot geelbruine kleur krijgen, afhankelijk van de bewaarcondities. Dit heeft echter geen negatieve invloed op de werking van het middel.

De bereide oplossing moet via een intraveneuze infusie worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.