

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene cefepime dicloridrato monoidrato equivalente a 2 g di cefepime e 0,5 g di enmetazobactam.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco a giallognolo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

EXBLIFEP è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite
- Polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)

Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione a, o si sospetta che sia associata a, una qualsiasi delle infezioni elencate sopra.

Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Per le infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite, la dose raccomandata per pazienti con funzione renale normale è 2 g/0,5 g cefepime/enmetazobactam ogni 8 ore somministrato come infusione endovenosa della durata di 2 ore.

In pazienti con clearance renale aumentata (eGFR > 150 mL/min) si raccomanda il prolungamento dell'infusione a 4 ore (vedere paragrafo 5.2).

Per la polmonite acquisita in ospedale (HAP), compresa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), la dose raccomandata per pazienti con funzione renale normale è 2 g/0,5 g cefepime/enmetazobactam ogni 8 ore somministrato come infusione endovenosa della durata di 4 ore.

La durata abituale del trattamento è 7-10 giorni. In generale, la somministrazione non deve durare meno di 7 giorni e non più di 14 giorni. Nei pazienti con batteriemia può essere necessario un trattamento fino a 14 giorni.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Negli anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione della sola età (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Si raccomanda un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale che hanno un tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) assoluto inferiore a 60 mL/min (vedere paragrafo 5.2). Nella tabella 1 è indicata la dose raccomandata in pazienti con vari gradi di funzione renale.

I pazienti che ricevono terapia renale sostitutiva continua (CRRT) necessitano di una dose più alta dei pazienti in emodialisi. Per i pazienti che ricevono terapia renale sostitutiva continua, la dose deve essere aggiustata in base alla clearance CRRT (CLCRRT in mL/min).

Nei pazienti con funzione renale variabile, le concentrazioni di creatinina sierica e l'eGFR devono essere monitorate almeno una volta al giorno e la dose di EXBLIFEP deve essere aggiustata di conseguenza.

Per i pazienti con polmonite acquisita in ospedale (HAP), compresa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), il tempo di infusione deve essere 4 ore indipendentemente dallo stato di compromissione renale.

**Tabella 1: Dose raccomandata di EXBLIFEP in pazienti con compromissione renale**

eGFR assoluto (mL/min)	Regime posologico raccomandato per EXBLIFEP (cefepime ed enmetazobactam)	Intervallo di somministrazione
Lieve (60 - <90)	cefepime 2 g e enmetazobactam 0,5 g	Ogni 8 ore
Moderato (30 - <60)	cefepime 1 g e enmetazobactam 0,25 g	Ogni 8 ore
Grave (15 - <30)	cefepime 1 g e enmetazobactam 0,25 g	Ogni 12 ore
Malattia renale allo stadio finale (<15)	cefepime 1 g e enmetazobactam 0,25 g	Ogni 24 ore
Pazienti in emodialisi	Dose iniziale con cefepime 1 g ed enmetazobactam 0,25 g il primo giorno della terapia e successivamente cefepime 0,5 g e enmetazobactam 0,125 g (ogni 24 ore ma dopo la sessione di emodialisi nei giorni di emodialisi).	Ogni 24 ore
Pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD)	cefepime 2 g e enmetazobactam 0,5 g	Ogni 48 ore

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

EXBLIFEP viene somministrato mediante infusione endovenosa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità a qualsiasi agente antibatterico cefalosporinico.
- Severa ipersensibilità (ad es. reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad es. penicilline, carbapenemi o monobattami).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni di ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali con cefepime e cefepime-enmetazobactam (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

I pazienti con anamnesi di ipersensibilità ad altri antibiotici beta-lattamici possono essere ipersensibili anche a cefepime-enmetazobactam. Prima di iniziare il trattamento occorre un'attenta valutazione per stabilire eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici da parte del paziente (vedere paragrafo 4.3).

Cefepime-enmetazobactam deve essere somministrato con cautela in pazienti con anamnesi di asma o diatesi allergica.

Il paziente deve essere monitorato con attenzione durante la prima somministrazione. Se si verifica una reazione allergica, occorre interrompere immediatamente il trattamento e attuare adeguate misure di emergenza.

##### Compromissione renale

Devono essere apportati aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale che hanno un eGFR assoluto inferiore a 60 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Quando la dose di cefepime-enmetazobactam non è stata ridotta in pazienti con compromissione renale, sono stati segnalati encefalopatia reversibile (disturbi della coscienza compresi stato confusionale, allucinazioni, stupore, e coma), mioclono, convulsioni (incluso stato epilettico non convulsivo) e/o insufficienza renale. In alcuni casi è stata segnalata neurotossicità in pazienti con compromissione renale nonostante l'aggiustamento posologico.

La funzione renale deve essere attentamente monitorata se vengono somministrati medicinali con potenziale nefrotossico, quali aminoglicosidi e potenti diuretici insieme a cefepime-enmetazobactam.

##### Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD)

In associazione con cefepime-enmetazobactam è stata segnalata CDAD che può variare in severità da diarrea lieve a colite fatale. La CDAD deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di cefepime-enmetazobactam. Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con cefepime-enmetazobactam e l'utilizzo di misure di

supporto insieme alla somministrazione di un trattamento specifico per *C. difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

#### Organismi non sensibili

L'uso di cefepime-enmetazobactam può comportare una crescita eccessiva di organismi non sensibili, che può richiedere l'interruzione del trattamento o altre misure appropriate.

#### Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età. Poiché i pazienti anziani hanno con maggiore probabilità una funzione renale ridotta, deve essere selezionata con cura la dose, e deve essere monitorata la funzione renale.

#### Limitazioni dei dati clinici

##### *Polmonite acquisita in ospedale, compresa polmonite associata a ventilazione meccanica*

L'uso di cefepime-enmetazobactam nel trattamento di pazienti con polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica, si basa sull'esperienza con cefepime in monoterapia e sulle analisi di farmacocinetica-farmacodinamica per cefepime-enmetazobactam.

#### Limitazioni dello spettro di attività antibatterica

Cefepime ha un'attività scarsa o nulla contro la maggior parte degli organismi Gram-positivi e anaerobi (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Devono essere utilizzati agenti antibatterici aggiuntivi quando è noto o si sospetta che tali patogeni contribuiscano al processo infettivo.

Lo spettro di inibizione di enmetazobactam include le  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso di classe A (ESBLs). Enmetazobactam non inibisce in modo attendibile la carbapenemasi di classe A *Klebsiella pneumoniae* (KPC) e non inibisce le beta-lattamasi di classe B, classe C o classe D. Cefepime è generalmente stabile all'idrolisi da parte degli enzimi AmpC di classe C e OXA-48 di classe D (vedere paragrafo 5.1).

#### Interferenza con test sierologici

Durante il trattamento con cefepime-enmetazobactam, come osservato con cefepime, può svilupparsi positività al test di Coombs diretto o indiretto, senza evidenza di emolisi.

Gli antibiotici cefalosporinici possono produrre una reazione falso-positiva per il glucosio nelle urine con i test di riduzione del rame (soluzione di Benedict o di Fehling o con compresse Clinitest), ma non con i test enzimatici per la glicosuria (glucosio ossidasi). Si raccomanda pertanto l'uso dei test del glucosio basati sulla reazione enzimatica della glucosio ossidasi.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione clinica con enmetazobactam.

Tuttavia sulla base degli studi in vitro e tenendo in considerazione le vie di eliminazione, il potenziale per interazioni farmacocinetiche per enmetazobactam è basso.

Il trattamento concomitante con antibiotici batteriostatici può interferire con l'azione degli antibiotici beta-lattamici. Gli antibiotici cefalosporinici possono potenziare l'azione degli anticoagulanti cumarinici come osservato con cefepime.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati sull'utilizzo di cefepime-enmetazobactam in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali indicano tossicità riproduttiva ad esposizioni cliniche rilevanti di enmetazobactam, ma nessun segno di teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Enmetazobactam deve essere usato in gravidanza solo quando chiaramente indicato e solo se il beneficio per la madre supera il rischio per il bambino.

#### Allattamento

Dati fisico-chimici suggeriscono l'escrezione di cefepime-enmetazobactam nel latte materno umano ed è stato dimostrato che cefepime-enmetazobactam viene escreto nel latte materno di ratto. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa una decisione relativa alla sospensione dell'allattamento con latte materno o alla sospensione/astensione dalla terapia con cefepime-enmetazobactam tenendo conto dei benefici dell'allattamento con latte materno per il bambino ed i benefici della terapia per la donna.

#### Fertilità

Gli effetti di cefepime e enmetazobactam sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità nei ratti maschio e femmina trattati con cefepime o enmetazobactam (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

EXBLIFEP altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Possibili reazioni avverse come alterato stato di coscienza, vertigini, stato confusionale o allucinazioni possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse che si sono verificate negli studi di Fase 3 sono state aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) (4,8%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) (3,5%), diarrea (2,9%), e flebite in sede di infusione (1,9%). Una reazione avversa grave di colite da *Clostridioides difficile* si è verificata nello 0,2% (1/516) dei casi.

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con cefepime in monoterapia durante studi clinici o sorveglianza post-commercializzazione e/o identificate nel corso degli studi di Fase 2 e/o Fase 3 con cefepime-enmetazobactam.

Le reazioni avverse sono classificate secondo la Classificazione per sistemi e organi, frequenza e termine preferito secondo la terminologia MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

#### **Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termini preferito MedDRA (PT)</b>
<b><i>Infezioni ed infestazioni</i></b>	Non comune	Diarrea da <i>Clostridioles difficile</i> (CDAD), candidosi orale <sup>a</sup> , infezione della vagina
	Raro	Infezione da Candida <sup>a</sup>
<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>	Molto comune	Test di Coombs positivo <sup>a</sup>
	Comune	Tempo di protrombina prolungato <sup>a</sup> , tempo di tromboplastina parziale prolungato <sup>a</sup> , anemia <sup>a</sup> , eosinofilia <sup>a</sup>
	Non comune	Trombocitopenia, leucopenia <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup>
	Non nota	Anemia aplastica <sup>b</sup> , anemia emolitica <sup>b</sup> , agranulocitosi <sup>a</sup>
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	Raro	Reazione anafilattica <sup>a</sup> , angioedema <sup>a</sup> , dermatite allergica
	Non nota	Shock anafilattico <sup>a</sup>
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	Non nota	Glucosio urinario falso positivo <sup>a</sup>
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	Non nota	Stato confusionale <sup>a</sup> , allucinazione <sup>a</sup>
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
	Raro	Convulsione <sup>a</sup> , parestesia <sup>a</sup> , disgeusia
	Non nota	Coma <sup>a</sup> , stupore <sup>a</sup> , encefalopatia <sup>a</sup> , stato di coscienza alterato <sup>a</sup> , mioclono <sup>a</sup>
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	Comune	Flebite in sede di infusione
	Raro	Vasodilatazione <sup>a</sup>
	Non nota	Emorragia <sup>b</sup> ,
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>	Raro	Dispnea <sup>a</sup>
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	Comune	Diarrea
	Non comune	Colite pseudomembranosa, colite, vomito, nausea
	Raro	Dolore addominale, stipsi
<b><i>Patologie epatobiliari</i></b>	Comune	Alanina aminotransferasi aumentata, Aspartato aminotransferasi aumentata, Bilirubina ematica aumentata, Fosfatasi alcalina aumentata
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Eritema, orticaria, prurito
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica <sup>b</sup> , sindrome di Stevens- Johnson <sup>b</sup> , eritema multiforme <sup>b</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine preferito MedDRA (PT)</b>
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non comune	Urea ematica aumentata, creatinina ematica aumentata
	Non nota	Insufficienza renale <sup>a</sup> , nefropatia tossica <sup>b</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Raro	Prurito vulvovaginale
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Reazione in sede di infusione, dolore in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione
	Non comune	Piressia <sup>a</sup> , infiammazione in sede di infusione
	Raro	Brividi <sup>a</sup>
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Amilasi aumentata, lipasi aumentata, lattato deidrogenasi aumentata

<sup>a</sup>: Reazioni avverse segnalate solo con cefepime in monoterapia.

<sup>b</sup>: Reazioni avverse generalmente accettate come attribuibili ad altri composti della classe (effetti di classe).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Sintomi di sovradosaggio includono encefalopatia (disturbi della coscienza compresi stato confusionale, allucinazioni, stupore e coma), mioclono e convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

### Trattamento

Si è verificato sovradosaggio accidentale quando sono state somministrate alte dosi a pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In caso di sovradosaggio grave, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa, l'emodialisi aiuterà la rimozione di cefepime e enmetazobactam dall'organismo; la dialisi peritoneale non è d'aiuto (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici beta-lattamici, cefalosporine di quarta generazione, codice ATC: J01DE51

### Meccanismo d'azione



Cefepime esercita un'attività battericida inibendo la sintesi del peptidoglicano della parete cellulare attraverso il legame e l'inibizione delle proteine leganti le penicilline (PBP). Cefepime è generalmente stabile all'idrolisi da parte degli enzimi AmpC di classe C e OXA-48 di classe D.

Enmetazobactam è un solfone dell'acido penicillanico inibitore delle beta-lattamasi, correlato strutturalmente alla penicillina. Enmetazobactam si lega alle  $\beta$ -lattamasi e impedisce l'idrolisi del cefepime. E' attivo contro gli ESBL di classe A. Enmetazobactam non inibisce in modo attendibile la carbapenemasi KPC di classe A e non inibisce le beta-lattamasi di classe B, classe C o classe D.

### Resistenza

I meccanismi di resistenza batterica che possono potenzialmente influenzare cefepime-enmetazobactam includono PBP mutanti o acquisite, riduzione della permeabilità della membrana esterna a uno dei due composti, efflusso attivo di uno dei due composti ed enzimi  $\beta$ -lattamasi refrattari all'inibizione da parte di enmetazobactam e in grado di idrolizzare cefepime.

### Attività antibatterica in associazione con altri agenti

Non è stato dimostrato alcun antagonismo *in vitro* in studi di associazione di medicinali tra cefepime-enmetazobactam e azitromicina, aztreonam, clindamicina, daptomicina, doxiciclina, gentamicina, levofloxacina, linezolid, metronidazolo, trimetoprim-sulfametossazolo o vancomicina.

### Valori soglia dei test di suscettibilità

I criteri interpretativi della MIC (concentrazione minima inibente) per i test di suscettibilità sono stati stabiliti dal Comitato europeo per i test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) per cefepime-enmetazobactam e sono elencati al seguente indirizzo:

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

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

È stato dimostrato che l'attività antimicrobica di cefepime presenta la migliore correlazione con la percentuale di tempo d'intervallo posologico durante il quale la concentrazione del principio attivo in forma libera supera la MIC di cefepime-enmetazobactam (% fT >MIC). Per enmetazobactam, l'indice farmacocinetico/farmacodinamico (PK-PD) è la percentuale di tempo d'intervallo posologico durante il quale la concentrazione del principio attivo in forma libera supera una concentrazione soglia (% fT >C<sub>T</sub>).

### Efficacia clinica contro patogeni specifici

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia contro i patogeni elencati in ciascuna indicazione che erano sensibili a cefepime-enmetazobactam *in vitro*.

#### *Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite*

Micro-organismi Gram-negativi:

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

L'efficacia clinica contro i patogeni indicati di seguito, rilevanti per le indicazioni approvate, non è stata stabilita, benché studi *in vitro* indichino che, in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti, questi patogeni sarebbero sensibili a cefepime e cefepime-enmetazobactam:

Micro-organismi Gram-negativi:

- *Klebsiella aerogenes*

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

Micro-organismi Gram-positivi:

- *Staphylococcus aureus* (solo suscettibile alla meticillina)

Dati *in vitro* indicano che le seguenti specie non sono suscettibili a cefepime-enmetazobactam:

- *Enterococcus* spp.

### Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con EXBLIFEP in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di infezioni dovute a batteri Gram-negativi (per le indicazioni target “Trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite acuta”, “Trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP), compresa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)” e “Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione a, o si sospetta che sia associata a, una qualsiasi delle infezioni elencate sopra”) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

A seguito di somministrazione endovenosa (EV) ogni 8 ore di 2 g cefepime e 0,5 g enmetazobactam nel corso di 2 ore a pazienti con cUTI, le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) valutate il Giorno 1 e Giorno 7 erano 87 – 100 mcg/mL e 17 – 20 mcg/ml rispettivamente per cefepime ed enmetazobactam.

Non vi era una differenza significativa nella  $C_{max}$  e AUC tra volontari sani e pazienti con cUTI nell'analisi PK di popolazione.

### Distribuzione

Cefepime e enmetazobactam sono ben distribuiti nei fluidi corporei e nei tessuti compresa la mucosa bronchiale. Sulla base dell'analisi della PK di popolazione, il volume totale di distribuzione era 16,9 L per cefepime e 20,6 L per enmetazobactam.

Il legame di cefepime alle proteine sieriche è di circa il 20% ed è indipendente dalla sua concentrazione nel siero. Per enmetazobactam, il legame alle proteine sieriche è trascurabile.

Uno studio sul liquido di rivestimento dell’epitelio (ELF) in volontari sani ha mostrato che cefepime e enmetazobactam hanno una penetrazione polmonare simile rispettivamente fino al 73% e al 62% 8 ore dopo l'infusione, con un coefficiente di biodistribuzione  $fAUC$  (ELF/plasma) per l'intero intervallo di dosaggio di 8 ore del 47% per cefepime e del 46% per enmetazobactam.

### Biotrasformazione

Cefepime è scarsamente metabolizzato. Il metabolita principale è N-metilpirrolidina (NMP) che rappresenta approssimativamente il 7% della dose somministrata.

Enmetazobactam viene sottoposto a un metabolismo epatico minimo.

## Eliminazione

Sia cefepime che enmetazobactam sono escreti principalmente per via renale come sostanza immodificata.

L'emivita media di eliminazione di cefepime 2 g e enmetazobactam 500 mg quando somministrati in associazione in pazienti con cUTI era rispettivamente 2,7 ore e 2,6 ore.

Il recupero urinario di cefepime immodificato rappresenta circa l'85% della dose somministrata. Per enmetazobactam, circa il 90% della dose è stata escretata immodificata nelle urine in un periodo di 24 ore. La clearance renale media per enmetazobactam era 5,4 L/h e la clearance totale media era 8,1 L/h.

Non vi è accumulo di cefepime o enmetazobactam in seguito a infusioni endovenose multiple somministrate ogni 8 ore per 7 giorni in soggetti con funzione renale normale.

## Linearità/non linearità

La concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) e l'area sotto la curva (AUC) temporale di concentrazione della sostanza attiva per cefepime e enmetazobactam aumentavano in modo proporzionale con la dose tra gli intervalli di dose studiati (da 1 grammo a 2 grammi per cefepime e da 0,6 grammi a 4 grammi per enmetazobactam) quando somministrati come singola infusione endovenosa.

## Popolazioni particolari

### *Anziani*

La farmacocinetica di cefepime è stata studiata negli anziani (età pari o superiore a 65 anni) maschi e femmine. La sicurezza e l'efficacia in pazienti anziani era paragonabile a quella degli adulti, mentre l'emivita di eliminazione era leggermente più lunga e la clearance renale inferiore nei pazienti anziani. La dose deve essere aggiustata nei pazienti anziani con funzione renale ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'analisi della PK di popolazione per enmetazobactam non ha dimostrato alcun cambiamento clinicamente rilevante dei parametri PK nei pazienti anziani.

### *Compromissione renale*

Per cefepime, senza aggiustamento della dose, l' $AUC_{0inf}$  è di circa 1,9 volte, 3 volte, e 5 volte superiore per i soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e severa, rispetto ai soggetti con funzione renale normale, e 12 volte maggiore per i soggetti con ESRD sottoposti a dialisi prima della somministrazione di cefepime-enmetazobactam rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Per enmetazobactam, senza aggiustamento della dose, l' $AUC_{0inf}$  è di circa 1,8 volte, 3 volte, e 5 volte superiore per i soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e severa, rispetto ai soggetti con funzione renale normale, e 11 volte maggiore per i soggetti con ESRD sottoposti a dialisi prima della somministrazione di cefepime-enmetazobactam rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Per mantenere esposizioni sistemiche simili a quelle osservate con normale funzione renale, è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

L'emivita medio di eliminazione in volontari in emodialisi (n=6), dopo la somministrazione era 23,8 ore e 16,5 ore rispettivamente per cefepime e enmetazobactam. Con l'emodialisi, la dose deve

essere somministrata immediatamente dopo il completamento della dialisi (vedere paragrafo 4.2). L'emodialisi ha aumentato la clearance sistemica in soggetti con ESRD quando la dialisi veniva eseguita dopo la somministrazione della dose (clearance 2,1 L/h e 3,0 L/h rispettivamente per cefepime e enmetazobactam) rispetto ai valori osservati quando la dialisi era eseguita prima della somministrazione della dose (clearance per cefepime e enmetazobactam rispettivamente 0,7 L/h e 0,8 L/h).

Per cefepime l'emivita era 19 ore per la dialisi peritoneale ambulatoriale continua.

#### *Clearance renale aumentata*

Simulazioni che usano il modello PK di popolazione hanno dimostrato che pazienti con clearance della creatinina superiore al normale ( $> 150$  mL/min) avevano una riduzione del 28% dell'esposizione sistemica rispetto ai pazienti con normale funzione renale (80-150 mL/min). In questa popolazione, in base alle considerazioni di farmacocinetica/farmacodinamica, si raccomanda di prolungare la durata dell'infusione a 4 ore per mantenere un'esposizione sistemica appropriata (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

La cinetica di cefepime dopo una dose singola da 1 g rimaneva inalterata in pazienti con compromissione epatica.

Enmetazobactam è sottoposto a metabolismo epatico minimo ed ha un basso potenziale di PK alterata in presenza di compromissione epatica. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di cefepime-enmetazobactam non è stata ancora valutata in pazienti dalla nascita a 18 anni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Cefepime

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione o genotossicità. Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno.

#### Enmetazobactam

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o genotossicità. Non sono stati condotti studi di potenziale cancerogeno con enmetazobactam.

#### *Tossicità generale*

Dopo 28 giorni di somministrazione endovenosa una volta al giorno di enmetazobactam in monoterapia, sono stati osservati risultati epatici dose-dipendenti in termini di accumulo epatocellulare di glicogeno accompagnati da aumenti del peso del fegato nei ratti e da degenerazione/necrosi di singole cellule e aumento dei livelli di colesterolo e di enzimi epatici nei cani.

Gli effetti sul fegato indotti da enmetazobactam non sono cambiati né esacerbati quando somministrato insieme a cefepime. In seguito a somministrazione endovenosa una volta al giorno fino a 4 settimane (nei ratti) e 13 settimane (nei cani) di enmetazobactam e cefepime, sono stati osservati corrispondenti eventi avversi epatici (almeno parzialmente reversibili) a 250/500 mg/kg/giorno nei ratti ( $AUC_{0-24}$  195  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) e a 200/400 mg/kg/giorno nei cani ( $AUC_{0-24}$  639  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ). Queste dosi

portano a un margine di esposizione di 0,86 volte nei ratti e 2,8 volte nei cani rispetto all'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo ( $AUC_{0-24} 226 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ). Alle NOAEL di 125/250 mg/kg/giorno nei ratti e 50/100 mg/kg/giorno nei cani, il margine di esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo era rispettivamente 0,57 volte e 0,71 volte.

### *Tossicità della riproduzione*

Negli studi di tossicità della riproduzione di enmetazobactam in ratti e conigli, è stato registrato un ritardo nell'ossificazione scheletrica (localizzata nel cranio) sia nei ratti che nei conigli. Nei ratti sono stati registrati aumento della perdita post-impianto, riduzione del peso medio fetale e alterazioni scheletriche (sterno con sternebre fuse). Questi effetti sono stati osservati insieme a tossicità materna e a dosi clinicamente rilevanti. Pertanto, la NOAEL per i ratti è 250 mg/kg/giorno e per i conigli è 50 mg/kg/giorno con un margine di esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo rispettivamente di 1,14 volte e 1,10 volte.

In uno studio peri-post natale nel ratto, nella generazione F1 sono stati osservati, ridotto peso del cucciolo, leggero ritardo dello sviluppo nel periodo precedente allo svezzamento e ridotta attività motoria per alcuni maschi durante la fase di maturazione. Non sono state osservate anomalie nei cuccioli selezionati il Giorno 4 *post partum*, con l'eccezione di lesioni alle zampe posteriori (rotazione della zampa e/o zampa gonfia) che sono state registrate in 2 cuccioli da diverse figlie nella generazione F2 alla dose di 500 mg/kg/giorno. La NOAEL per la generazione F1 era 125 mg/kg/giorno, e per la tossicità materna e sviluppo di F2 era 250 mg/kg/giorno con un margine di esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo rispettivamente di 0,68 volte e 1,14 volte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-arginina

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato ad altri medicinali o soluzioni, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

C'è una incompatibilità fisica-chimica con i seguenti antibiotici: metronidazolo, vancomicina, gentamicina, tobramicina solfato e netilmicina solfato. Se dovesse essere indicata una terapia concomitante, tali agenti devono essere somministrati separatamente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

#### Dopo la ricostituzione

Il flaconcino ricostituito deve immediatamente essere ulteriormente diluito.

#### Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 6 a ore a 2°C-8°C seguito 2 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di di apertura/ricostituzione/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e diluizione vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (di vetro trasparente di tipo 1) da 20 mL con un tappo (di gomma bromobutilica) e capsula di chiusura a strappo.

Confezione da 10 flaconcini.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è per infusione endovenosa e ogni flaconcino è solo monouso.

Durante la preparazione della soluzione per infusione devono essere seguite tecniche asettiche.

##### Preparazione delle dosi

Cefepime-enmetazobactam è compatibile con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, 5% glucosio soluzione iniettabile e una associazione di glucosio soluzione iniettabile e cloruro di sodio soluzione iniettabile (contenente 2,5% glucosio e 0,45% cloruro di sodio).

EXBLIFEP è fornito come polvere essiccata in un flaconcino monodose che deve essere ricostituito e ulteriormente diluito, come descritto di seguito, prima dell'infusione endovenosa.

Per preparare la dose richiesta per l'infusione endovenosa, ricostituire il flaconcino come specificato nella **Tabella 3** seguente:

1. Prelevare 10 mL da una sacca per infusione da 250 mL (soluzione iniettabile compatibile) e ricostituire il flaconcino di cefepime-enmetazobactam.
2. Miscelare delicatamente per dissolvere. La soluzione ricostituita di cefepime-enmetazobactam avrà una concentrazione di circa 0,20 g/mL di cefepime e di circa 0,05 g/mL di enmetazobactam. Il volume finale è di circa 10 mL.

**ATTENZIONE: LA SOLUZIONE RICOSTITUITA NON DEVE ESSERE INIETTATA DIRETTAMENTE.**

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita, **immediatamente**, in una sacca da infusione da 250 mL (soluzione iniettabile compatibile) prima dell'infusione endovenosa. Per diluire la soluzione ricostituita, prelevare il contenuto ricostituito del flaconcino, per intero o in parte, e aggiungerlo di nuovo nella sacca da infusione in base alla **Tabella 3** seguente.

3. L'infusione endovenosa della soluzione diluita deve essere completata entro 8 ore, se conservata in condizioni refrigerate (cioè a 2° C-8 °C; refrigerata per meno di 6 ore prima di essere lasciata a temperatura ambiente per stabilizzarsi e quindi somministrata a temperatura ambiente per un periodo di 2 o 4 ore).

**Tabella 3: Preparazione delle dosi di cefepime-enmetazobactam**

<b>Dose di cefepime/enmetazobactam</b>	<b>Numero di flaconcini da ricostituire</b>	<b>Volume da prelevare da ciascun flaconcino ricostituito per ulteriore diluizione</b>	<b>Volume finale della sacca da infusione</b>
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Intero contenuto (circa 10 mL)	250 mL
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 mL (scartare la porzione non utilizzata)	245 mL
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 mL (scartare la porzione non utilizzata)	242,5 mL

Esaminare il flaconcino prima dell'uso. Deve essere utilizzato solo se la soluzione è priva di particelle. Utilizzare solo soluzioni limpide.

Come altre cefalosporine, le soluzioni di cefepime-enmetazobactam possono sviluppare un colore da giallo a ambra, in base alle condizioni di conservazione. Tuttavia, questo non influenza negativamente l'effetto del prodotto.

La soluzione preparata deve essere somministrata mediante infusione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1794/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione  
cefepime/enmetazobactam

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene cefepime dicloridrato monoidrato equivalente a 2 g di cefepime e 0,5 g di enmetazobactam.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-arginina.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

10 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Solo monouso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nell'imbballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1794/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

### **ETICHETTA DEL FLACONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g polvere per concentrato  
cefepime/enmetazobactam

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene cefepime dicloridrato monoidrato equivalente a 2 g di cefepime e 0,5 g di enmetazobactam.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-arginina.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Solo monouso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Advanz Pharma Limited  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1794/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### EXBLIFEP 2 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione cefepime/enmetazobactam

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è EXBLIFEP e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare EXBLIFEP
3. Come usare EXBLIFEP
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare EXBLIFEP
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è EXBLIFEP e a cosa serve**

EXBLIFEP è un antibiotico. Contiene due principi attivi:

- cefepime, che appartiene a un gruppo di antibiotici detti cefalosporine di quarta generazione e che è in grado di uccidere determinati batteri;
- enmetazobactam, che blocca l'azione di enzimi detti beta-lattamasi. Questi enzimi rendono i batteri resistenti a cefepime demolendo l'antibiotico prima che possa agire. Bloccando l'azione delle beta-lattamasi, enmetazobactam rende cefepime più efficace nell'uccidere i batteri.

EXBLIFEP è usato negli adulti per il trattamento di:

- infezioni complicate (severe) nel tratto urinario (vescica e reni)
- alcuni tipi di polmonite (infezione dei polmoni) che si verificano durante un ricovero in ospedale

EXBLIFEP è usato anche per il trattamento della batteriemia (presenza di batteri nel sangue) dovuta a, o probabilmente dovuta a, una delle infezioni menzionate sopra.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare EXBLIFEP**

##### **Non usi EXBLIFEP**

- se è allergico a cefepime, enmetazobactam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico alle cefalosporine, che sono antibiotici usati per il trattamento di un ampio spettro di infezioni.
- se ha mai avuto una reazione allergica grave (ad es. grave desquamazione cutanea; gonfiore del viso, mani, piedi, labbra, lingua o gola; o difficoltà a deglutire o respirare) ad antibiotici detti beta-lattami (come penicilline, carbapenemi o monobattami).

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista **prima** di usare EXBLIFEP se:

- è allergico alle cefalosporine, penicilline o altri antibiotici (vedere "Non usi EXBLIFEP")
- soffre o ha sofferto di asma o se è suscettibile ad avere reazioni allergiche. Il medico controllerà la presenza di segni di allergie la prima volta che le viene somministrato questo medicinale (vedere paragrafo 4).
- soffre di problemi renali. Il medico può modificare la dose di questo medicinale.
- ha in programma un esame del sangue o delle urine. Questo medicinale può alterare i risultati di alcuni esami (vedere paragrafo 4).

Si rivolga al medico o al farmacista **mentre** usa EXBLIFEP se:

- sviluppa diarrea severa e persistente durante o subito dopo il trattamento. Questo può essere un segno di infiammazione dell'intestino crasso e necessitare di intervento medico urgente.
- sospetta di aver sviluppato una nuova infezione durante l'utilizzo prolungato di EXBLIFEP. Questa può essere causata da microrganismi che non sono sensibili a cefepime e può essere necessaria l'interruzione del trattamento con EXBLIFEP.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini con meno di 18 anni di età poiché non vi sono abbastanza informazioni sul suo utilizzo in questo gruppo di età.

### **Altri medicinali e EXBLIFEP**

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare informi il medico se usa uno dei seguenti medicinali:

- altri antibiotici, in particolare aminoglicosidi (quali gentamicina), o diuretici (ad es. furosemide). Se sta utilizzando questi medicinali, deve essere monitorata la sua funzione renale.
- medicinali usati per prevenire la coagulazione del sangue (anticoagulanti cumarinici, quali warfarin). Il loro effetto può essere maggiore mentre usa EXBLIFEP.
- alcuni tipi di antibiotici (antibiotici batteriostatici). Questi possono influenzare il corretto funzionamento di EXBLIFEP.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Il medico le dirà se deve ricevere EXBLIFEP durante la gravidanza.

EXBLIFEP può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno, il medico le dirà se deve interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con EXBLIFEP, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per lei.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo medicinale può provocare capogiri, e ciò può alterare la sua capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Non guidi o utilizzi macchinari fino a quando la sensazione di capogiro è finita.

## **3. Come usare EXBLIFEP**

Il medico o un altro operatore sanitario le somministrerà questo medicinale come infusione (fleboclisi) in vena (direttamente nel flusso sanguigno). In base al tipo di infezione che ha e alla sua funzione renale, l'infusione sarà somministrata in un periodo di due o quattro ore.

La dose raccomandata è un flaconcino (2 g di cefepime e 0,5 g di enmetazobactam) ogni 8 ore.

Il trattamento generalmente dura tra 7 e 14 giorni, in base alla severità e alla sede dell'infezione e a come l'organismo risponde al trattamento.

Se ha problemi ai reni, il medico può dover ridurre la dose o cambiare la frequenza di somministrazione di EXBLIFEP (vedere paragrafo 2: Avvertenze e precauzioni).

#### **Se usa più EXBLIFEP di quanto deve**

Poiché il medicinale è somministrato da un medico o da un altro operatore sanitario, è improbabile che le venga somministrata una dose eccessiva di EXBLIFEP. Tuttavia, se è preoccupato, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

#### **Se dimentica di usare EXBLIFEP**

Se pensa che non le sia stata somministrata una dose di EXBLIFEP, informi immediatamente il medico o l'operatore sanitario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico se dovesse manifestare i seguenti effetti indesiderati, poiché può aver bisogno di un trattamento medico urgente:**

**Raro:** può interessare fino a 1 persona su 1 000

- reazione anafilattica (allergica) e angioedema. Questa può essere potenzialmente fatale. Segni e sintomi possono essere un improvviso gonfiore di labbra, viso, gola o lingua; eruzione cutanea severa; e, difficoltà a deglutire o a respirare.

**Non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica. Reazioni cutanee molto intense e gravi. La reazione avversa cutanea può comparire come eruzione con o senza vesciche. Possono verificarsi irritazione cutanea, ulcere o gonfiore nella bocca, gola, occhi, naso e intorno ai genitali e febbre e sintomi simil-influenzali. Le eruzioni cutanee possono svilupparsi in danno cutaneo grave e diffuso (desquamazione dell'epidermide e delle membrane mucose superficiali) con conseguenze potenzialmente fatali.

#### **Altri effetti indesiderati**

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi dopo il trattamento con EXBLIFEB comprendono quelli elencati di seguito

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10

Effetti indesiderati osservati negli esami del sangue:

- test di Coombs positivo (un esame del sangue che controlla la presenza di anticorpi che attaccano i globuli rossi).

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

- flebite nella sede dell'infusione (infiammazione nella sede dell'infusione che provoca dolore, gonfiore e arrossamento lungo una vena)
- reazione, dolore e infiammazione nella sede dell'infusione
- diarrea
- eritema cutaneo
- cefalea

Effetti indesiderati osservati negli esami del sangue:

- aumento dei livelli di enzimi epatici nel sangue
- aumento dei livelli di bilirubina (una sostanza prodotta dal fegato) nel sangue

- aumento dei livelli di amilasi (un enzima che aiuta l'organismo a digerire i carboidrati) nel sangue
- aumento dei livelli di lipasi (un enzima che aiuta l'organismo a digerire i grassi) nel sangue
- aumento dei livelli di lattato deidrogenasi (un marcatore indicativo di danno cellulare e d'organo nel corpo) nel sangue
- cambiamenti nella conta dei globuli bianchi (eosinofilia)
- bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- coagulazione del sangue ritardata (aumento del tempo necessario affinché il sangue coaguli)

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

- diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD), diarrea dolorosa, severa causata da un batterio chiamato *Clostridioides difficile*
- infezione fungina in bocca
- infezione vaginale
- infiammazione dell'intestino crasso, che provoca diarrea, generalmente con sangue e muco
- capogiro, nausea, vomito
- arrossamento della pelle, orticaria, prurito
- febbre
- infiammazione nella sede di infusione

Effetti indesiderati osservati negli esami del sangue:

- bassi livelli di alcune cellule del sangue (*leucopenia, neutropenia, trombocitopenia*)
- aumentati livelli di urea e creatinina (misure che indicano una ridotta funzione renale) nel sangue

**Raro:** può interessare fino a 1 persona su 1 000

- mancanza di respiro
- dolore allo stomaco, costipazione
- infezione fungina
- convulsioni (crisi)
- alterazione del senso del gusto
- sensazione di formicolio o intorpidimento sulla pelle, formicolamento
- prurito vaginale e nell'area circostante
- dermatite allergica
- brividi
- ingrossamento dei vasi sanguigni nel corpo

**Non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- coma
- riduzione dello stato di coscienza
- encefalopatia (un disturbo cerebrale causato da una sostanza dannosa o da un'infezione)
- stato di coscienza alterato
- scatti muscolari
- stato confusionale, allucinazioni
- test del glucosio nelle urine falso positivo
- problemi ai reni (insufficienza renale o qualsiasi altro cambiamento o disfunzione strutturale)
- sanguinamento
- eritema multiforme, un'eruzione cutanea che può presentare vescicole simili a dei piccoli bersagli (una macchia scura al centro circondata da un'area chiara, con un anello scuro attorno al bordo).

Effetti indesiderati osservati negli esami del sangue:

- livelli di granulociti molto bassi, un tipo di globuli bianchi (*agranulocitosi*)
- globuli rossi distrutti troppo velocemente (*anemia emolitica*)
- bassi livelli di globuli rossi causati dall'incapacità del midollo osseo di formare nuove cellule in numero sufficiente (*anemia aplastica*)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare EXBLIFEP**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini non aperti: conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione e diluizione: conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C) per non più di 6 ore prima dell'uso.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene EXBLIFEP**

- I principi attivi sono cefepime e enmetazobactam.
- Ogni flaconcino contiene cefepime dicloridrato monoidrato equivalente a 2 g di cefepime e 0,5 g di enmetazobactam.
- L'altro componente è L-arginina.

#### **Descrizione dell'aspetto di EXBLIFEP e contenuto della confezione**

EXBLIFEP è una polvere bianca-giallognola per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato) fornita in un flaconcino di vetro da 20 mL con un tappo di gomma bromobutilica e un sigillo a strappo.

Confezione da 10 flaconcini.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504Irlanda  
+44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

#### **Produttore**

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

Portogallo

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

#### Preparazione della soluzione

Questo medicinale è per infusione endovenosa e ogni flaconcino è solo monouso.

Durante la preparazione della soluzione per infusione devono essere seguite tecniche asettiche.

#### Preparazione delle dosi

Cefepime-enmetazobactam è compatibile con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, 5% glucosio soluzione iniettabile e una associazione di glucosio soluzione iniettabile e cloruro di sodio soluzione iniettabile (contenente 2,5% glucosio e 0,45% cloruro di sodio).

EXBLIFEP è fornito come polvere essiccata in un flaconcino monodose che deve essere ricostituito e ulteriormente diluito, come descritto di seguito, prima dell'infusione endovenosa.

Per preparare la dose richiesta per l'infusione endovenosa, ricostituire il flaconcino come descritto nella **Tabella 1** seguente:

1. Prelevare 10 mL da una sacca per infusione da 250 mL (soluzione iniettabile compatibile) e ricostituire il flaconcino di cefepime-enmetazobactam.
2. Miscelare delicatamente per dissolvere. La soluzione ricostituita di cefepime-enmetazobactam avrà una concentrazione di circa 0,20 g/mL di cefepime e di circa 0,05 g/mL di enmetazobactam. Il volume finale è di circa 10 mL.

**ATTENZIONE: LA SOLUZIONE RICOSTITUITA NON DEVE ESSERE INIETTATA DIRETTAMENTE.**

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita, **immediatamente**, in una sacca da infusione da 250 mL (soluzione iniettabile compatibile) prima dell'infusione endovenosa. Per diluire la soluzione ricostituita, prelevare il contenuto ricostituito del flaconcino, per intero o in parte, e aggiungerlo di nuovo nella sacca da infusione in base alla **Tabella 1** seguente.

3. L'infusione endovenosa della soluzione diluita deve essere completata entro 8 ore, se conservata in condizioni refrigerate (cioè a 2° C-8 °C; refrigerata per meno di 6 ore prima di essere lasciata a temperatura ambiente per stabilizzarsi e quindi somministrata a temperatura ambiente per un periodo di 2 o 4 ore).

**Tabella 1: Preparazione delle dosi di cefepime-enmetazobactam**

<b>Dose di cefepime/enmetazobactam</b>	<b>Numero di flaconcini da ricostituire</b>	<b>Volume da prelevare da ciascun flaconcino ricostituito per ulteriore diluizione</b>	<b>Volume finale della sacca da infusione</b>
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Intero contenuto (circa 10 mL)	250 mL
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 mL (scartare la porzione non utilizzata)	245 mL
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 mL (scartare la porzione non utilizzata)	242,5 mL

Esaminare il flaconcino prima dell'uso. Deve essere utilizzato solo se la soluzione è priva di particelle. Utilizzare solo soluzioni limpide.

Come altre cefalosporine, le soluzioni di cefepime-enmetazobactam possono sviluppare un colore da giallo a ambra, in base alle condizioni di conservazione. Tuttavia, questo non influenza negativamente l'effetto del prodotto.

La soluzione preparata deve essere somministrata mediante infusione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.