

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene cefepima dihidrocloruro monohidrato, lo que equivale a 2 g de cefepima y 0,5 g de enmetazobactam.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo de color blanco a amarillo pálido.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

EXBLIFEP está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc), incluida la pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).

El tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada o presuntamente asociada a cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de antibacterianos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

En el caso de las infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc), lo que incluye la pielonefritis, la dosis recomendada en pacientes con una función renal normal es de 2 g/0,5 g de cefepima/enmetazobactam cada 8 horas, administrado en forma de perfusión intravenosa durante 2 horas.

En aquellos pacientes que presenten un aumento del aclaramiento renal (TFGe >150 ml/min), se recomienda prolongar el tiempo de perfusión a 4 horas (ver sección 5.2).

En el caso de la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), la dosis recomendada en pacientes con una función renal normal es

de 2 g/0,5 g de cefepima/enmetazobactam cada 8 horas, administrado en forma de perfusión intravenosa durante 4 horas.

La duración habitual del tratamiento es de 7-10 días. En términos generales, la administración no debe ser inferior a 7 días ni superior a los 14 días. En pacientes con bacteriemia, es posible que el tratamiento deba ser superior a los 14 días.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada en función únicamente de la edad (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal que presenten una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) absoluta inferior a 60 ml/min, se recomienda el ajuste de la dosis (ver sección 5.2). La dosis recomendada en pacientes con diferentes grados de función renal se presenta en la Tabla 1.

Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento de sustitución renal continuo (TSRC) necesitan una dosis más elevada que los que estén en hemodiálisis. En el caso de los pacientes que estén recibiendo un tratamiento de sustitución renal continuo, se debe ajustar la dosis en función de la depuración del TSRC ( $Cl_{TSRC}$  en ml/min).

En los pacientes que muestren una función renal variable, se deben supervisar las concentraciones séricas de creatinina y la TFGe al menos una vez al día, y la dosis de EXBLIFEP se debe ajustar como corresponda.

En el caso de pacientes con neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), la duración de la perfusión debe ser de 4 horas, independientemente del estado de la insuficiencia renal.

**Tabla 1. Dosis recomendada de EXBLIFEP en pacientes con insuficiencia renal**

<b>TFGe absoluta (ml/min)</b>	<b>Dosis recomendada de EXBLIFEP (cefepima y enmetazobactam)</b>	<b>Intervalo de dosis</b>
Leve (60-<90)	cefepima 2 g y enmetazobactam 0,5 g	Cada 8 horas
Moderada (30-<60)	cefepima 1 g y enmetazobactam 0,25 g	Cada 8 horas
Grave (15-<30)	cefepima 1 g y enmetazobactam 0,25 g	Cada 12 horas
Insuficiencia renal terminal (<15)	cefepima 1 g y enmetazobactam 0,25 g	Cada 24 horas
Pacientes en hemodiálisis	dosis de carga de 1 g de cefepima y 0,25 g de enmetazobactam el primer día de tratamiento y, a partir de entonces, 0,5 g de cefepima y 0,125 g de enmetazobactam (cada 24 horas, pero una vez finalizada la sesión los días de hemodiálisis).	Cada 24 horas
Pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)	cefepima 2 g y enmetazobactam 0,5 g	Cada 48 horas

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

EXBLIFEP se administra mediante perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a alguna cefalosporina.
- Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a algún otro tipo de antibiótico betalactámico (por ejemplo, penicilinas, carbapenémicos o monobactámicos).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales con el uso de cefepima y cefepima/enmetazobactam (ver secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a otros antibióticos betalactámicos también podrían serlo a cefepima/enmetazobactam. Antes de iniciar el tratamiento, se debe llevar a cabo un estudio exhaustivo para determinar si el paciente ha sufrido reacciones de hipersensibilidad previas a los antibióticos betalactámicos (ver sección 4.3).

Cefepima/enmetazobactam se debe administrar con precaución a pacientes con antecedentes de asma o diátesis alérgica.

Se deberá someter al paciente a una supervisión estrecha durante la primera administración. En el caso de que se produzca una reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente e instaurar las medidas de urgencia que sean necesarias.

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal que presenten una TFGe absoluta inferior a 60 ml/min, se debe efectuar un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Se han notificado casos de encefalopatía reversible (alteración del conocimiento, lo que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclono, convulsiones (incluso con un estado epiléptico no convulsivo) y/o fallo renal con el uso de cefepima/enmetazobactam cuando no se ha reducido la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En algunos casos, se notificó neurotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal a pesar del ajuste de la dosis.

Si se administran fármacos que puedan ser nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y diuréticos potentes, de forma simultánea con cefepima/enmetazobactam, se debe supervisar estrechamente la función renal.

#### Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD)

Se han notificado casos de DACD con el uso de cefepima/enmetazobactam, y su gravedad puede variar de diarrea leve a colitis mortal. En aquellos pacientes que presenten diarrea durante la administración de cefepima/enmetazobactam o después de esta, se debe contemplar la posibilidad de una DACD. También deben considerarse la interrupción del tratamiento con cefepima/enmetazobactam y el uso de medidas de soporte, junto con la administración de un tratamiento específico contra *C. difficile*. No se deben administrar fármacos que inhiban el peristaltismo intestinal.

#### Microorganismos no sensibles

El uso de cefepima/enmetazobactam puede provocar la proliferación de microorganismos que no sean sensibles, lo que puede precisar la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

#### Pacientes de edad avanzada

No se precisa el ajuste de la dosis en función de la edad. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a presentar una función renal disminuida, se debe tener precaución al seleccionar la dosis y se debe supervisar la función renal.

#### Limitaciones de los datos clínicos

##### *Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada ventilación mecánica*

El uso de cefepima/enmetazobactam para tratar a pacientes con neumonía hospitalaria adquirida, incluida la neumonía asociada a los sistemas de ventilación mecánica, se basa en la experiencia obtenida con cefepima en monoterapia y los análisis de farmacocinética y farmacodinámica de la combinación cefepima/enmetazobactam.

#### Limitaciones del espectro de la actividad antibacteriana

Cefepima posee una actividad muy pequeña o nula contra la mayoría de las bacterias grampositivas y microorganismos anaerobios (ver secciones 4.2 y 5.1). Cuando se tenga la confirmación o la sospecha de que estos microorganismos son responsables del episodio infeccioso, se deben emplear antibióticos adicionales.

El espectro inhibitorio de enmetazobactam incluye a las betalactamasas de amplio espectro de clase A (BLAE). Enmetazobactam no inhibe de forma fiable la carbapenemasa de clase A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) y tampoco inhibe las betalactamasas de clase B, C ni D. La cefepima suele ser estable a la hidrólisis ejercida por las enzimas AmpC de clase C y OXA-48 de clase D (ver sección 5.1).

#### Interferencia con las pruebas serológicas

Durante el tratamiento con cefepima/enmetazobactam, se podría obtener una prueba de Coombs directa o indirecta positiva sin indicios de hemólisis, tal como se observa también con cefepima.

Las cefalosporinas pueden dar resultados positivos falsos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se utilizan pruebas basadas en la reducción del cobre (reactivo de Benedict, solución de Fehling o pastillas Clinitest), pero no en las pruebas de glucosuria basadas en enzimas (glucosa-oxidasa). Por tanto, se recomienda utilizar pruebas de detección de la glucosa que se basen en las reacciones enzimáticas de la glucosa-oxidasa.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones clínicas con enmetazobactam.

No obstante, según los estudios *in vitro* y las vías de eliminación consideradas, la probabilidad de una interacción farmacocinética del enmetazobactam es baja.

El tratamiento simultáneo con antibióticos bacteriostáticos podría interferir con el mecanismo de acción de los antibióticos betalactámicos. Las cefalosporinas pueden potenciar la acción de los anticoagulantes cumarínicos, al igual que se observa con cefepima.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de cefepima/enmetazobactam en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales muestran toxicidad para la reproducción con una exposición clínica importante de enmetazobactam, aunque no indican signos de teratogenicidad (ver sección 5.3). Enmetazobactam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que esté claramente indicado y únicamente si el beneficio para la madre supera el riesgo para el feto.

##### Lactancia

Los datos fisicoquímicos sugieren que cefepima/enmetazobactam se excreta en la leche materna, así como en la leche materna de ratas. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

No se han estudiado los efectos de cefepima y enmetazobactam en la fertilidad en humanos. No se han observado alteraciones de la fertilidad en ratas macho y hembras que se trataron con cefepima o enmetazobactam (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de EXBLIFEP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Las posibles reacciones adversas, como alteración de la conciencia, mareo, confusión o alucinaciones, pueden alterar la capacidad para conducir y usar máquinas (ver secciones 4.4, 4.8, 4.9).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el estudio en fase III, fueron un aumento de la concentración de alanina-aminotransferasa (ALAT) (4,8%) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) (3,5%), diarrea (2,9%) y flebitis en el lugar de perfusión (1,9%). Se observó la reacción adversa grave de colitis por *Clostridioides difficile* en el 0,2% de los pacientes tratados (1/516).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se han notificado con el uso de cefepima en monoterapia durante los ensayos clínicos o la farmacovigilancia poscomercialización, y/o bien se identificaron durante los estudios en fase II o III con cefepima/enmetazobactam.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y el término preferente de la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término preferente (TP) MedDRA</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Poco frecuentes	Diarrea asociada a <i>Clostridioides difficile</i> (DACD), candidiasis oral <sup>a</sup> , infección vaginal
	Raras	Infección por <i>Candida</i> <sup>a</sup>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Prueba de Coombs positiva <sup>a</sup>
	Frecuentes	Tiempo de protrombina prolongado <sup>a</sup> , tiempo de tromboplastina parcial prolongado <sup>a</sup> , anemia, <sup>a</sup> eosinofilia <sup>a</sup>
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup>
	Frecuencia no conocida	Anemia aplásica <sup>b</sup> , anemia hemolítica <sup>b</sup> , agranulocitosis <sup>a</sup>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Raras	Reacción anafiláctica <sup>a</sup> , angioedema <sup>a</sup> , dermatitis alérgica
	Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico <sup>a</sup>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuencia no conocida	Glucosa en orina falsa positiva <sup>a</sup>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuencia no conocida	Estado confusional <sup>a</sup> , alucinaciones <sup>a</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
	Raras	Convulsión <sup>a</sup> , parestesia <sup>a</sup> , disgeusia
	Frecuencia no conocida	Coma <sup>a</sup> , estupor <sup>a</sup> , encefalopatía <sup>a</sup> , estado de conciencia alterado <sup>a</sup> , mioclonos <sup>a</sup>
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Flebitis en el lugar de la perfusión
	Raras	Vasodilatación <sup>a</sup>
	Frecuencia no conocida	Hemorragia <sup>b</sup>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Raras	Disnea <sup>a</sup>

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término preferente (TP) MedDRA</b>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Colitis pseudomembranosa, colitis, vómitos, náuseas
	Raras	Dolor abdominal, estreñimiento
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, fosfatasa alcalina elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Erupción
	Poco frecuentes	Eritema, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica <sup>b</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>b</sup> , eritema multiforme <sup>b</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Urea en sangre elevada, creatinina en sangre elevada
	Frecuencia no conocida	Fallo renal <sup>a</sup> , nefropatía tóxica <sup>b</sup>
<i>Trastornos de aparato reproductor y de la mama</i>	Raras	Prurito vulvovaginal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Reacción en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Pirexia <sup>a</sup> , inflamación en el lugar de perfusión
	Raras	Escalofríos <sup>a</sup>
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Amilasa elevada, lipasa elevada, lactatodeshidrogenasa elevada

<sup>a</sup>: Reacciones adversas que fueron notificadas solo con cefepima en monoterapia.

<sup>b</sup>: Reacciones adversas que, en términos generales, se acepta que son atribuibles a otros compuestos de la misma clase (efectos de clase).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

Los síntomas de una sobredosis incluyen encefalopatía (alteración de la conciencia que incluye confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclono y crisis (ver sección 4.8).

### Tratamiento

Al administrar grandes dosis a pacientes con insuficiencia renal, se han producido sobredosis accidentales (ver secciones 4.2 y 4.4).

En el caso de que se produzca una sobredosis aguda, sobre todo, en pacientes que presenten un deterioro de la función renal, la hemodiálisis será de ayuda para eliminar cefepima y enmetazobactam del organismo, mientras que la diálisis peritoneal no surtirá efecto alguno (ver sección 5.2).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, cefalosporinas de cuarta generación, código ATC: J01DE51

#### Mecanismo de acción

La cefepima ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular por la unión y la inhibición de las proteínas de unión a las penicilinas (PUP). Cefepima suele ser estable a la hidrólisis ejercida por las enzimas AmpC de clase C y OXA-48 de clase D.

Enmetazobactam es un inhibidor de betalactamasas del grupo de las sulfonas derivadas del ácido penicilánico que está relacionado estructuralmente con la penicilina. Enmetazobactam se une a las  $\beta$ -lactamasas y evita la hidrólisis de cefepima. Es activo contra las BLAE de clase A. Enmetazobactam no inhibe de forma fiable la carbapenemasa de clase A KPC, así como tampoco las betalactamasas de clase B, C y D.

#### Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que podrían afectar a cefepima/enmetazobactam incluyen a las PUP mutantes o adquiridas, la reducción de la permeabilidad de la membrana exterior a cualquier compuesto, la expulsión activa de cualquier compuesto y las enzimas  $\beta$ -lactamasas resistentes a la inhibición de enmetazobactam y que sean capaces de hidrolizar a la cefepima.

#### Actividad antibacteriana en combinación con otros fármacos

En los estudios de combinaciones farmacológicas llevados a cabo *in vitro*, no se ha demostrado que exista un antagonismo entre cefepima/enmetazobactam y azitromicina, aztreonam, clindamicina, daptomicina, doxiciclina, gentamicina, levofloxacina, linezolid, metronidazol, trimetoprima-sulfametoxazol y vancomicina.

#### Valores críticos (puntos de corte) de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité Antibiogramas (EUCAST) para cefepima/enmetazobactam y se enumeran aquí:

[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)

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de cefepima se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo del intervalo de dosis en el que la concentración del principio activo libre fue superior a la CMI de cefepima/enmetazobactam (% fT > CMI). En el caso de enmetazobactam, el

índice de farmacocinético/farmacodinámico (FC-FD) es el porcentaje de tiempo del intervalo de dosis en el que la concentración del principio activo libre fue superior a la concentración valle (% fT > C<sub>T</sub>).

### Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La eficacia se ha demostrado en ensayos clínicos contra los patógenos que se enumeran en cada indicación que era susceptible a cefepima/enmetazobactam *in vitro*.

*Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis*

Microorganismos gramnegativos:

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

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos relevantes para las indicaciones autorizadas, aunque los resultados de los estudios *in vitro* sugieren que serían sensibles a cefepima y a cefepima/enmetazobactam siempre que no exista un mecanismo de resistencia adquirido:

Microorganismos gramnegativos:

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

Microorganismos grampositivos:

- *Staphylococcus aureus* (solo sensibles a meticilina)

Los datos *in vitro* indican que las especies siguientes no son sensibles a cefepima/enmetazobactam:

- *Enterococcus spp.*

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con EXBLIFEP en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos gramnegativos (en las indicaciones autorizadas «Tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario [ITUc], incluida la pielonefritis», «Tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital [NAH], incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica [NAVM]» y «Tratamiento de pacientes que padezcan una bacteriemia asociada a cualquiera de las infecciones anteriores o de la que se tenga la sospecha de que está relacionada con alguna de las infecciones mencionadas anteriormente») (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración intravenosa (IV) de 2 g de cefepima y 0,5 g de enmetazobactam durante 2 horas a pacientes con ITUc cada 8 horas, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>)

evaluadas el Día 1 y el Día 7 fueron de 87-100 microgramos/ml en el caso de cefepima y de 17-20 microgramos/ml en enmetazobactam.

En el análisis de FC poblacional, no se observaron diferencias significativas en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC entre voluntarios sanos y pacientes con ITUc.

### Distribución

Cefepima y enmetazobactam se distribuyen bien en los líquidos corporales y los tejidos, incluida la mucosa bronquial. Según el análisis de FC poblacional, el volumen de distribución total fue de 16,9 l en el caso de cefepima y de 20,6 l, en enmetazobactam.

La unión a las proteínas séricas de cefepima es de alrededor del 20 % y no depende de su concentración sérica. En el caso de enmetazobactam, la unión a las proteínas séricas es despreciable.

En un estudio realizado sobre el líquido de la mucosa epitelial (LME) realizado en voluntarios sanos, se observó que cefepima y enmetazobactam muestran una penetración pulmonar semejante de hasta el 73 % y el 62 % a las 8 horas después del inicio de la perfusión, respectivamente, y un coeficiente de distribución  $fAUC$  (LME/plasma) a lo largo de todo el intervalo de administración de 8 horas del 47 % en el caso de cefepima y del 46 %, en el de enmetazobactam.

### Biotransformación

Cefepima se metaboliza en menor medida. El metabolito principal es la *N*-metilpirrolidina (NMP), que representa aproximadamente el 7 % de la dosis administrada.

Enmetazobactam apenas se metaboliza por vía hepática.

### Eliminación

Tanto cefepima como enmetazobactam se excretan principalmente a través de los riñones en su forma inalterada.

La semivida de eliminación media de cefepima 2 g y enmetazobactam 500 mg cuando se administran en tratamiento combinado a pacientes con ITUc fue de 2,7 horas y 2,6 horas, respectivamente.

La recuperación en la orina de cefepima inalterada representa alrededor del 85 % de la dosis administrada.

En el caso de enmetazobactam, aproximadamente el 90 % de la dosis se excretó en su forma inalterada en la orina a lo largo de un período de 24 horas. El aclaramiento renal medio de enmetazobactam fue de 5,4 l/h y el aclaramiento total medio, de 8,1 l/h.

Después de la administración múltiple de perfusiones intravenosas cada 8 horas durante 7 días en individuos con una función renal normal, no se observa acumulación de cefepima ni de enmetazobactam.

### Linealidad/No linealidad

La concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC) de cefepima y enmetazobactam aumentó proporcionalmente con la dosis en los intervalos de dosis estudiados (1-2 gramos en el caso de cefepima y 0,6-4 gramos, en el de enmetazobactam) cuando se administraron en forma de perfusión intravenosa única.

### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética de cefepima se ha investigado en hombres y mujeres de edad avanzada (65 años o más). La seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada fue comparable a la de los adultos, mientras que en esta población de pacientes, la semivida de eliminación fue ligeramente más larga y el aclaramiento renal, más bajo. Es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada que padezcan una insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

El análisis de FC poblacional de enmetazobactam no demostró ninguna variación de relevancia clínica de los parámetros FC en los pacientes de edad avanzada.

#### *Insuficiencia renal*

En el caso de cefepima, sin un ajuste de la dosis, el  $AUC_{0-inf}$  es de aproximadamente 1,9, 3 y 5 veces superior en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con aquellos que presentaban una función renal normal, y de 12 veces superior en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que se habían sometido a diálisis antes de la administración de cefepima/enmetazobactam, en comparación con los individuos con una función renal normal.

En el caso de enmetazobactam, sin un ajuste de la dosis, el  $AUC_{0-inf}$  es de aproximadamente 1,8, 3 y 5 veces superior en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con aquellos que presentaban una función renal normal, y de 11 veces superior en pacientes con ERT que se habían sometido a diálisis antes de la administración de cefepima/enmetazobactam, en comparación con los individuos con una función renal normal.

Para poder mantener exposiciones sistémicas similares a los pacientes que presentan una función renal normal, es preciso hacer un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

La semivida de eliminación media en voluntarios hemodializados (n=6) después de la administración fue de 23,8 horas (en el caso de cefepima) y de 16,5 horas (en el caso de enmetazobactam). Con hemodiálisis, la dosis se debe administrar justo después de finalizar la diálisis (ver sección 4.2). La hemodiálisis aumentó el aclaramiento sistémico en pacientes con ERT cuando la diálisis se realizó después de la administración (aclaramiento: 2,1 l/h y 3,0 l/h para cefepima y enmetazobactam, respectivamente), en comparación con los valores observados cuando la diálisis se llevó a cabo antes de la administración (aclaramiento de cefepima y enmetazobactam: 0,7 l/h y 0,8 l/h, respectivamente).

En el caso de diálisis peritoneal continua ambulatoria, la semivida de cefepima fue de 19 horas.

#### *Aumento del aclaramiento renal*

Las simulaciones que usaron el modelo FC poblacional demostraron que los pacientes que presentaban un aclaramiento de creatinina supranormal (>150 ml/min) sufrieron una disminución del 28 % de la exposición sistémica, en comparación con los pacientes que tenían una función renal normal (80-150 ml/min). En esta población de pacientes, según las consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas, se recomienda la prolongación de la duración de la perfusión hasta 4 horas para mantener una exposición sistémica adecuada (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Con la administración de una dosis única de 1 g, la cinética de cefepima no varió en pacientes con insuficiencia hepática.

Enmetazobactam sufre un metabolismo hepático mínimo y posee un potencial bajo con una FC alterada en presencia de insuficiencia hepática. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis.

#### *Población pediátrica*

Todavía no se ha estudiado la farmacocinética de cefepima/enmetazobactam en pacientes desde el nacimiento a los 18 años de edad.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Cefepima

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y genotoxicidad. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno.

#### Enmetazobactam

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o genotoxicidad. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con enmetazobactam.

#### *Toxicidad general*

Después de la administración intravenosa durante 28 días de enmetazobactam en monoterapia una vez al día, se observaron signos hepáticos dependientes de la dosis en términos de acumulación hepatocelular de glucógeno acompañado de un aumento en el peso del hígado en ratas y de degeneración quística/necrosis unicelular, así como un aumento de las concentraciones de colesterol y las enzimas hepáticas en perros.

Los efectos hepáticos inducidos por enmetazobactam no variaron ni se agravaron cuando se administró junto con cefepima. Tras la administración intravenosa de enmetazobactam y cefepima una vez al día y durante hasta 4 semanas (en ratas) y 13 semanas (en perros), se observaron efectos hepáticos adversos (al menos, parcialmente reversibles) con 250/500 mg/kg/día en ratas ( $AUC_{0-24}$ : 195  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) y con 200/400 mg/kg/día en perros ( $AUC_{0-24}$ : 639  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Estas dosis provocaron un margen de exposición de 0,86 veces en ratas y de 2,8 veces en perros, en comparación con la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos ( $AUC_{0-24}$ : 226  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Con los niveles acumulados sin efectos adversos (NOAEL, *cumulative no adverse event levels*) de 125/250 mg/kg/día en ratas y 50/100 mg/kg/día en perros, el margen de exposición con la dosis máxima recomendada en humanos fue 0,57 y 0,71 veces, respectivamente.

#### *Toxicidad para la reproducción*

En los estudios de toxicidad para la reproducción de enmetazobactam llevados a cabo en ratas y conejos, se registró un retraso de la osificación esquelética (localizada en el cráneo) tanto en las ratas como en los conejos. En el conejo, se registró un aumento de la pérdida fetal postimplantación, una reducción del peso fetal medio y alteraciones esqueléticas (esternón con estérnebras fusionadas). Estos efectos se observaron acompañados de toxicidad materna y con dosis de relevancia clínica. Por lo tanto, el NOAEL en el caso de la rata es de 250 mg/kg/día y en el del conejo, de 50 mg/kg/día, con un margen de exposición con la dosis máxima recomendada en humanos de 1,14 y 1,10 veces, respectivamente.

En un estudio peri y posnatal realizado en ratas, en la generación F<sub>1</sub> se observó un peso más bajo en las crías, un ligero retraso en el desarrollo previo al destete y una disminución de la actividad motora de algunos machos durante la etapa de maduración. No se observaron anomalías en las crías sacrificadas el Día 4 posparto, a excepción de lesiones en las extremidades posteriores (rotación de la pata o patas inflamadas) que se registraron en dos crías de diferentes camadas de la generación F<sub>2</sub> con 500 mg/kg/día. El NOAEL de la generación F<sub>1</sub> fue de 125 mg/kg/día, y en el caso de toxicidad materna y el desarrollo de la F<sub>2</sub>, de 250 mg/kg/día, con un margen de exposición con la dosis máxima recomendada en humanos de 0,68 y 1,14 veces, respectivamente.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

L-arginina

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros ni con soluciones, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Existe una incompatibilidad físico-química con los antibióticos siguientes: metronidazol, vancomicina, gentamicina, tobramicina sulfato y netilmicina sulfato. En el caso de que esté recomendado el tratamiento simultáneo, estos fármacos se deben administrar por separado.

### **6.3 Período de validez**

2 años.

#### Tras la reconstitución

El vial reconstituido se debe diluir inmediatamente.

#### Tras la dilución

La estabilidad física y química durante el uso es de 6 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C y, posteriormente, de 2 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el fármaco se debe utilizar inmediatamente, a menos que el método de apertura, reconstitución y dilución evite el riesgo de contaminación microbiológica. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de 20 ml (vidrio de tipo I) con tapón (goma de bromobutilo) y precinto de seguridad flip-off.

Tamaño de envase de 10 viales.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El uso de este medicamento es para perfusión intravenosa, y cada vial es exclusivamente para un solo uso.

Para preparar la solución para perfusión, se deben seguir técnicas asépticas.

#### Preparación de las dosis

Cefepima/enmetazobactam es compatible con la solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml), la solución para inyección de glucosa al 5 % y una combinación de solución inyectable de glucosa y una solución inyectable de cloruro sódico (que contenga un 2,5 % de glucosa y un 0,45 % de cloruro sódico).

EXBLIFEP se suministra en forma de polvo seco contenido en el interior de un vial de dosis única que se debe reconstituir y, a continuación, diluir antes de la perfusión intravenosa, tal como se indica a continuación.

Para preparar la dosis necesaria para la perfusión intravenosa, reconstituya el vial tal como se indica en la **Tabla 3** siguiente:

1. Extraiga 10 ml de una bolsa de perfusión de 250 ml (compatible con la solución inyectable) y reconstituya el vial de cefepima/enmetazobactam.
2. Mezcle suavemente para que se disuelva. La solución de cefepima/enmetazobactam reconstituida tendrá una concentración de cefepima aproximada de 0,20 g/ml y una concentración de enmetazobactam aproximada de 0,05 g/ml. El volumen final es de aproximadamente 10 ml.

**PRECAUCIÓN: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO ESTÁ DESTINADA PARA UNA INYECCIÓN DIRECTA.**

Posteriormente, la solución reconstituida se debe diluir **inmediatamente** en una bolsa de perfusión de 250 ml (compatible con la solución inyectable) antes de la perfusión intravenosa. Para diluir la solución reconstituida, extraiga todo o parte del contenido del vial reconstituido y vuelva a trasvasarlo a la bolsa de perfusión, de acuerdo con la **Tabla 3** siguiente.

3. La infusión intravenosa de la solución diluida debe finalizarse en el plazo de 8 horas, si se conserva en la nevera (es decir, entre 2 °C y 8 °C; cuando se haya refrigerado durante menos de 6 horas, antes de dejar que alcance la temperatura ambiente y, se administre a temperatura ambiente durante un período de 2 o 4 horas).

**Tabla 3. Preparación de las dosis de cefepima/enmetazobactam**

Dosis de cefepima/enmetazobactam	Número de viales que hay que reconstituir	Volumen que hay que extraer de cada vial reconstituido para, después, diluirlo	Volumen final de la bolsa de perfusión
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Todo el contenido (aproximadamente 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (deseche el contenido no utilizado)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (deseche el contenido no utilizado)	242,5 ml

Examine el vial antes de su uso. Solo se debe emplear si la solución no contiene partículas en suspensión. Use solo soluciones claras.

Al igual que otras cefalosporinas, las soluciones de cefepima/enmetazobactam pueden adquirir un color de amarillento a ambar, dependiendo de las condiciones de conservación. Sin embargo, esto no tiene ninguna influencia negativa en el efecto del producto

La solución preparada se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1794/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión  
cefepima/enmetazobactam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene cefepima dihidrocloruro monohidrato, lo que equivale a 2 g de cefepima y 0,5 g de enmetazobactam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

L-arginina.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

10 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa tras la reconstitución y la dilución.

Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1794/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g polvo para concentrado  
cefepima/enmetazobactam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene cefepima dihidrocloruro monohidrato, lo que equivale a 2 g de cefepima y 0,5 g de enmetazobactam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

L-arginina.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para concentrado

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía IV tras la reconstitución y la dilución.

Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Advanz Pharma Limited  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1794/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### EXBLIFEP 2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión cefepima/enmetazobactam

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es EXBLIFEP y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar EXBLIFEP
3. Cómo usar EXBLIFEP
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EXBLIFEP
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es EXBLIFEP y para qué se utiliza

EXBLIFEP es un antibiótico, que contiene dos principios activos:

- cefepima, que pertenece a un grupo de antibióticos denominado cefalosporinas de cuarta generación y que puede destruir determinadas bacterias;
- enmetazobactam, que bloquea la acción de unas enzimas denominadas betalactamasas. Estas enzimas hacen que las bacterias sean resistentes a cefepima, descomponiendo el antibiótico antes de que pueda ejercer su acción. Al bloquear la acción de las betalactamasas, enmetazobactam consigue que cefepima sea más eficaz para destruir las bacterias.

EXBLIFEP se emplea en adultos en el tratamiento de:

- infecciones (graves) complicadas de las vías urinarias (vejiga y riñones)
- determinados tipos de neumonía (una infección de los pulmones) que se producen durante la estancia en un hospital

Exblifep también se utiliza para tratar la bacteriemia (la presencia de bacterias en la sangre) debida o posiblemente debida a alguna de las infecciones enumeradas anteriormente.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar EXBLIFEP

**No use EXBLIFEP:**

- si es alérgico a cefepima, enmetazobactam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a las cefalosporinas, que son antibióticos empleados para tratar una gran variedad de infecciones.
- si ha padecido una reacción alérgica grave (p. ej., descamación grave de la piel, hinchazón de la cara, las manos, los pies, los labios, la lengua o la garganta o dificultad para tragar o

respirar) a los antibióticos llamados betalactámicos (antibióticos, como las penicilinas, los carbapenémicos o los monobactámicos).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico **antes** de empezar a usar EXBLIFEP, si:

- es alérgico a las cefalosporinas, las penicilinas u otros antibióticos (ver “No use Exblifep”).
- padece o padecido asma o es propenso a padecer reacciones alérgicas. La primera vez que le administren este medicamento, su médico lo vigilará por si surge algún signo de alergia (ver sección 4).
- tiene problemas de riñón. Es posible que su médico tenga que cambiar la dosis de este medicamento.
- tienen que hacerle un análisis de sangre o de orina. Este medicamento puede alterar los resultados de algunos análisis (ver sección 4).

Consulte a su médico o farmacéutico **mientras** use EXBLIFEP, si:

- padece una diarrea aguda y persistente durante el tratamiento o justo después de este. Podría tratarse de una inflamación del intestino grueso y precisa una intervención médica urgente.
- tiene la sospecha de que ha adquirido una infección durante el uso prolongado de EXBLIFEP. Podría deberse a microorganismos que no son sensibles a cefepima y podría precisar la interrupción del tratamiento con Exblifep.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 18 años de edad porque no se dispone de suficiente información sobre su uso en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y EXBLIFEP**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En concreto, informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- otros antibióticos, en especial, aminoglucósidos (como la gentamicina) o diuréticos (como la furosemida). Si está usando estos medicamentos, deben supervisarle la función de los riñones.
- medicamentos que se emplean para prevenir la coagulación de la sangre (anticoagulantes cumarínicos, como la warfarina). Su efecto podría ser mayor si usa Exblifep.
- ciertos tipos de antibióticos (antibióticos bacteriostáticos). Estos antibióticos pueden afectar al funcionamiento de EXBLIFEP.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Su médico le indicará si puede recibir EXBLIFEP durante el embarazo.

Exblifep puede excretarse en la leche materna. Si está en el período de lactancia, su médico le indicará si debe interrumpir la lactancia o no debe usar el tratamiento con EXBLIFEP, para lo que tendrá en cuenta el beneficio de la lactancia para su hijo y el beneficio del tratamiento para usted.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento puede provocar mareo, lo que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas hasta que haya desaparecido este efecto.

## **3. Cómo usar EXBLIFEP**

Su médico u otro profesional sanitario le administrarán este medicamento mediante una perfusión (gotero) en una vena (directamente al torrente sanguíneo). En función del tipo de infección que padezca y de su función renal, la perfusión se administrará durante dos o cuatro horas.

La dosis recomendada es un vial (2 g de cefepima y 0,5 g de enmetazobactam) cada 8 horas.

El tratamiento suele durar entre 7 y 14 días, en función de la gravedad, dónde se encuentre la infección y el modo en el que su cuerpo responda al tratamiento.

Si padece algún problema de riñón, es posible que su médico tenga que reducir la dosis o modificar la frecuencia en la que le administren EXBLIFEP (ver sección 2. Advertencias y precauciones).

#### **Si usa más EXBLIFEP del que debe**

Puesto que este medicamento se lo administrará un médico u otro profesional sanitario, es poco probable que le administren demasiado EXBLIFEP. Sin embargo, si tiene alguna duda o preocupación, informe a su médico, enfermero o farmacéutico.

#### **Si olvidó usar EXBLIFEP**

Si cree que no le han administrado una dosis de EXBLIFEP, informe a su médico u otro profesional sanitario de inmediato.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los efectos adversos siguientes porque podría necesitar tratamiento médico urgente:**

**Raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas

- reacción anafiláctica (alérgica) y angioedema. Esta reacción puede ser potencialmente mortal. Los signos y los síntomas pueden ser una hinchazón repentina de los labios, la cara, la garganta o la lengua, una erupción intensa y problemas para tragar o respirar.

**Frecuencia no conocida:** la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Reacciones cutáneas graves y muy intensas. La reacción adversa de la piel puede presentarse en forma de erupción, acompañada o no de ampollas. Puede aparecer irritación de la piel, llagas o inflamación en la boca, la garganta, los ojos, la nariz y las zonas de alrededor de los genitales, así como fiebre y síntomas pseudogripales. Las erupciones cutáneas pueden convertirse en lesiones cutánea graves de gran extensión (descamación de la epidermis y las mucosas superficiales) que pueden tener consecuencias potencialmente mortales.

#### **Otros efectos adversos**

Los demás efectos adversos que pueden aparecer después del tratamiento de Exblifep incluyen los que se enumeran a continuación:

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

Efectos adversos identificados mediante análisis de sangre:

- prueba de Coombs positiva (un análisis de sangre para comprobar los anticuerpos que agreden a los glóbulos rojos que produce el propio organismo)

**Frecuentes:** pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- flebitis en el lugar de la perfusión (una inflamación en el lugar de la perfusión que provoca dolor, hinchazón y enrojecimiento a lo largo de una vena)

- reacción, dolor e inflamación en el lugar de la perfusión
- diarrea
- erupción cutánea
- cefalea (dolor de cabeza)

Efectos adversos identificados mediante análisis de sangre:

- aumento de las concentraciones de las enzimas hepáticas en la sangre
- aumento de las concentraciones de bilirrubina (una sustancia que produce el hígado) en sangre
- aumento de las concentraciones de amilasa (una enzima que ayuda al organismo a digerir los hidratos de carbono) en sangre
- aumento de las concentraciones de lipasa (una enzima que ayuda al organismo a digerir las grasas) en sangre
- aumento de las concentraciones de lactato-deshidrogenasa (un marcador que indica el daño celular y tisular en el organismo) en la sangre
- cambios en los recuentos de glóbulos blancos (*eosinofilia*)
- niveles bajos de glóbulos rojos (*anemia*)
- aumento del tiempo de coagulación sanguínea (aumento del tiempo para que la sangre coagule)

**Poco frecuentes:** podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas

- diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DADC), una diarrea dolorosa e intensa provocada por una bacteria que se llama *Clostridioides difficile*
- infección por hongos en la boca
- infección vaginal
- inflamación del intestino grueso que provoca diarrea, acompañada normalmente de sangre y mucosidad
- mareo, náuseas, vómitos
- enrojecimiento de la piel, habones urticariales, picor
- fiebre
- inflamación en el lugar de la perfusión

Efectos adversos identificados mediante análisis de sangre:

- concentraciones bajas de determinadas células de la sangre (*leucopenia, neutropenia, trombocitopenia*)
- aumento de las concentraciones de la urea y la creatinina (parámetros que indican una reducción de la función renal) en sangre

**Raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas

- dificultad respiratoria
- dolor de estómago, estreñimiento
- infección por hongos
- convulsiones (crisis epilépticas)
- alteración del sentido del gusto
- sensación de cosquilleo o entumecimiento de la piel, agujetas
- picor alrededor de la zona de la vagina
- dermatitis alérgica
- escalofríos
- dilatación de los vasos sanguíneos del cuerpo

**Frecuencia no conocida:** la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- coma
- reducción del nivel de conciencia
- encefalopatía (un trastorno cerebral provocado por sustancias dañinas o una infección)
- estado alterado de la conciencia
- espasmos musculares

- confusión, alucinaciones
- prueba de glucosa en orina positiva falsa
- problemas de riñón (fallo o cualquier otro cambio fisiológico o disfunción)
- hemorragia
- eritema multiforme (una erupción cutánea que puede formar ampollas y aparece como pequeñas dianas (un punto central oscuro, rodeado de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde)

Efectos adversos identificados mediante análisis de sangre:

- concentraciones muy bajas de granulocitos, que es un tipo de glóbulo blanco (*agranulocitosis*)
- desintegración muy rápida de los glóbulos rojos (*anemia hemolítica*)
- concentraciones bajas de glóbulos rojos provocadas por la incapacidad de la médula ósea para producir suficientes células (*anemia aplásica*)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de EXBLIFEP**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial sin abrir: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución y la dilución: conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un período máximo de 6 horas antes de su uso.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de inmediato tras la reconstitución.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de EXBLIFEP**

- Los principios activos son cefepima y enmetazobactam.
- Cada vial contiene cefepima dihidrocloruro monohidrato, lo que equivale a 2 g de cefepima y 0,5 g de enmetazobactam.
- Los demás componentes son L-arginina.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

EXBLIFEP es un polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado) de color de blanco a amarillo, contenido en viales de vidrio de 20 ml, con tapón de goma de bromobutilo y precinto de seguridad flip-off.

Tamaño de envase de 10 viales.

**Titular de la autorización de comercialización**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublín 9  
D09 V504  
Irlanda  
(+44) (0)208.588.9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Responsable de la fabricación**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación de la solución

Este medicamento es para perfusión intravenosa, y cada vial es exclusivamente para un solo uso.

Para preparar la solución para perfusión, se deben seguir técnicas asépticas.

Preparación de las dosis

Cefepima/enmetazobactam es compatible con la solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro sódico al (0,9 %), la solución para inyección de glucosa al 5 % y una combinación de solución inyectable de glucosa y una solución inyectable de cloruro sódico (que contenga un 2,5 % de glucosa y un 0,45 % de cloruro sódico).

EXBLIFEP se suministra en forma de polvo seco contenido en el interior de un vial de dosis única que se debe reconstituir y, a continuación, diluir antes de la perfusión intravenosa, tal como se indica a continuación.

Para preparar la dosis necesaria para la perfusión intravenosa, reconstituya el vial tal como se indica en la **Tabla 1** siguiente:

1. Extraiga 10 ml de una bolsa de perfusión de 250 ml (compatible con la solución inyectable) y reconstituya el vial de cefepima/enmetazobactam.
2. Mezcle suavemente para que se disuelva. La solución de cefepima/enmetazobactam reconstituida tendrá una concentración de cefepima aproximada de 0,20 g/ml y una concentración de enmetazobactam aproximada de 0,05 g/ml. El volumen final es de aproximadamente 10 ml.

**PRECAUCIÓN: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO ESTÁ DESTINADA PARA UNA INYECCIÓN DIRECTA.**

Posteriormente, la solución reconstituida se debe diluir **inmediatamente** en una bolsa de perfusión de 250 ml (compatible con la solución inyectable) antes de la perfusión intravenosa. Para diluir la solución reconstituida, extraiga todo o parte del contenido del vial reconstituido y vuelva a trasvasarlo a la bolsa de perfusión, de acuerdo con la **Tabla 1** siguiente.

3. La infusión intravenosa de la solución diluida debe finalizarse en el plazo de 8 horas, si se conserva en la nevera (es decir entre 2 °C y 8 °C; cuando se haya refrigerado durante menos de 6 horas, antes de dejar que alcance la temperatura ambiente y, después, se administre a temperatura ambiente durante un período de 2 o 4 horas).

**Tabla 1. Preparación de las dosis de cefepima/enmetazobactam**

<b>Dosis de cefepima/enmetazobactam</b>	<b>Número de viales que hay que reconstituir</b>	<b>Volumen que hay que extraer de cada vial reconstituido para, después, diluirlo</b>	<b>Volumen final de la bolsa de perfusión</b>
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Todo el contenido (aproximadamente 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (deseche el contenido no utilizado)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (deseche el contenido no utilizado)	242,5 ml

Examine el vial antes de su uso. Solo se debe emplear si la solución no contiene partículas en suspensión. Use solo soluciones límpidas.

Al igual que otras cefalosporinas, las soluciones de cefepima/enmetazobactam pueden adquirir un color de amarillento a ambarino, dependiendo de las condiciones de conservación. No obstante, esto no afecta negativamente al efecto del producto.

La solución preparada se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.