ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fetcroja 1 g polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene tosilato de sulfato de cefiderocol equivalente a 1 g de cefiderocol.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 7,64 mmol de sodio (aproximadamente 176 mg).

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 blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fetcroja está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Se debe prestar atención a las guías oficiales relativas al uso correcto de antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda utilizar Fetcroja para el tratamiento de pacientes con opciones terapéuticas limitadas solo después de una consulta con un médico que cuente con la experiencia adecuada en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Posología

Tabla 1 Dosis recomendada de Fetcroja[1] para pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥90 ml/min[2]

Función renal	Dosis	Frecuencia	Duración del tratamiento
Función renal normal (CrCl ≥90 a <120 ml/min)	2 g	Cada 8 horas	Duración de acuerdo con el lugar de infección[3]
Aclaramiento renal elevado (CrCl ≥120 ml/min)	2 g	Cada 6 horas	Duración de acuerdo con el lugar de infección[3]

[1]Para usar en combinación con antibacterianos activos frente a patógenos anaerobios y/o patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso.
[2]Calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault.
[3]P. ej., para las infecciones urinarias complicadas, incluida la pielonefritis, y para las infecciones intraabdominales complicadas, la duración recomendada del tratamiento es de 5 a 10 días. Para la neumonía

adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica, la duración recomendada del tratamiento es de 7 a 14 días. Puede ser necesario un tratamiento de hasta 21 días.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Tabla 2 Dosis recomendada de Fetcroja para pacientes con un CrCl <90 ml/min[1]

Función renal	Dosis	Frecuencia
Insuficiencia renal leve (CrCl ≥60 a <90 ml/min)	2 g	Cada 8 horas
Insuficiencia renal moderada (CrCl ≥30 a <60 ml/min)	1,5 g	Cada 8 horas
Insuficiencia renal grave (CrCl ≥15 a <30 ml/min)	1 g	Cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (CrCl <15 ml/min)	0,75 g	Cada 12 horas
Pacientes con hemodiálisis intermitente[2]	0,75 g	Cada 12 horas

[1]Calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault.
[2]Como cefiderocol se elimina por hemodiálisis, administrar cefiderocol lo antes posible después de finalizar la sesión de hemodiálisis los días de hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

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

Forma de administración

Vía intravenosa.
Fetcroja se administra mediante perfusión intravenosa durante 3 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.
Si no se puede evitar el tratamiento combinado de otro medicamento y Fetcroja, la administración no se debe realizar en la misma jeringa ni en la misma solución para perfusión. Se recomienda limpiar adecuadamente las vías intravenosas entre la administración de los diferentes medicamentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Hipersensibilidad a algún antibacteriano cefalosporínico.

Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica o reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (p. ej., penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad con cefiderocol (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenémicos, las penicilinas u otros antibacterianos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a cefiderocol. Antes de iniciar el tratamiento con Fetcroja, hay que investigar cuidadosamente si los pacientes han tenido reacciones de hipersensibilidad previas a los antibióticos betalactámicos (ver sección 4.3).

Si se produce una reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Fetcroja e iniciar las medidas de urgencia adecuadas.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) con cefiderocol (ver sección 4.8). La afección puede variar en cuanto a la gravedad desde diarrea leve hasta colitis mortal y se debe tener en cuenta en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cefiderocol. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con cefiderocol y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Convulsiones

Las cefalosporinas se han visto implicadas en el desencadenamiento de convulsiones. Los pacientes con trastornos convulsivos conocidos deben continuar con el tratamiento anticonvulsivante. A los pacientes que presenten temblores focales, mioclonía o convulsiones se les debe hacer una evaluación neurológica y administrar un tratamiento anticonvulsivante si no se ha iniciado ya. En caso necesario, la dosis de cefiderocol se debe ajustar de acuerdo con la función renal (ver sección 4.2). Otra posibilidad sería interrumpir la administración de cefiderocol.

Limitaciones de los datos clínicos

En los ensayos clínicos, cefiderocol se ha utilizado únicamente para tratar a pacientes con los siguientes tipos de infección: infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc); neumonía adquirida en el hospital (NAH), neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), neumonía asociada a cuidados sanitarios (NACS); sepsis y a pacientes con bacteriemia (algunas sin foco primario de infección identificado).

El uso de cefiderocol para tratar a pacientes con infecciones debidas a patógenos gramnegativos aerobios que tienen opciones terapéuticas limitadas se basa en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de cefiderocol y en los datos clínicos limitados de un ensayo clínico aleatorizado en el que 80 pacientes fueron tratados con cefiderocol y 38 pacientes fueron tratados con el mejor tratamiento disponible para las infecciones causadas por microorganismos resistentes a carbapenémicos.

Mortalidad por cualquier causa en pacientes con infecciones causadas por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos

Se observó una tasa de mortalidad por cualquier causa más alta en los pacientes tratados con cefiderocol en comparación con el mejor tratamiento disponible en un ensayo abierto y aleatorizado en pacientes críticos con infecciones conocidas o sospecha de infecciones causadas por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos. La tasa de mortalidad por cualquier causa más alta con cefiderocol en el día 28 se produjo en los pacientes tratados para neumonía nosocomial, bacteriemia y/o sepsis (25/101 [24,8 %] frente a 9/49 [18,4 %] con el mejor tratamiento disponible; diferencia

entre los tratamientos del 6,4 %, IC del 95 % [–8,6; 19,2]). La mortalidad por cualquier causa permaneció más alta en los pacientes tratados con cefiderocol hasta el final del estudio (34/101 [33,7 %] frente a 9/49 [18,4 %] con el mejor tratamiento disponible; diferencia entre los tratamientos del 15,3 %, IC del 95 % [–0,2; 28,6]). No se ha establecido la causa de este aumento en la mortalidad. En el grupo de cefiderocol hubo una asociación entre la mortalidad y la infección por *Acinetobacter spp*., que representaba la mayoría de las infecciones causadas por microorganismos no fermentadores. Por el contrario, la mortalidad no fue más alta en los pacientes del grupo de cefiderocol frente a los del mejor tratamiento disponible con infecciones causadas por otros microorganismos no fermentadores.

Espectro de actividad de cefiderocol

La actividad de cefiderocol contra la mayoría de los microorganismos gram positivos y anaerobios es pequeña o nula (ver sección 5.1). Se deben usar antibacterianos adicionales cuando se sabe o se sospecha que estos patógenos contribuyen al proceso infeccioso.

Microorganismos no sensibles

El uso de cefiderocol puede producir la proliferación de microorganismos no sensibles, lo que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Control de la función renal

Se debe controlar la función renal de forma periódica ya que puede ser necesario ajustar la dosis durante el tratamiento.

Interacciones entre el medicamento y las pruebas de laboratorio

Cefiderocol puede producir resultados falsos positivos en los análisis de orina con tira reactiva (proteínas, cetonas y sangre oculta en orina). Los laboratorios clínicos deben utilizar métodos de análisis alternativos para confirmar los resultados positivos.

Seroconversión en la prueba de antiglobulina (prueba de Coombs)

Durante el tratamiento con cefiderocol, puede darse un resultado positivo en la prueba de Coombs directa o indirecta.

Dieta controlada de sodio

Cada vial de 1 g contiene 7,64 mmol de sodio (aproximadamente 176 mg).

Cada dosis de 2 g de cefiderocol, al reconstituirse con 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, contiene 30,67 mmol (705 mg) de sodio, equivalente a aproximadamente el 35 % de la ingesta máxima diaria en la dieta recomendada por la OMS para un adulto. La dosis diaria total (2 g administrados 3 veces al día) de sodio derivada del tratamiento con cefiderocol es de 2,1 g, justo por encima de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Al reconstituirse con 100 ml de solución inyectable de dextrosa al 5 %, cada dosis de 2 g de cefiderocol contiene 15,28 mmol (352 mg) de sodio. La dosis diaria total de sodio (2 g administrados 3 veces al día) derivada de cefiderocol reconstituido con solución inyectable de dextrosa al 5 % es de 1056 mg, equivalente a aproximadamente el 53 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio en la dieta recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En función de los estudios *in vitro* y de dos estudios clínicos de fase 1, no se prevén interacciones medicamentosas significativas entre cefiderocol y los sustratos, los inhibidores o los inductores de las enzimas del citocromo P450 (CYP) o los transportadores (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de cefiderocol sódico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Fetcroja durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Fetcroja/metabolitos se excreta en la leche materna. 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 ha estudiado el efecto de cefiderocol en la fertilidad en humanos. En función de los datos preclínicos procedentes de un estudio con exposición subclínica, no hay indicios de que Fetcroja afecte a la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fetcroja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (8,2 %), vómitos (3,6 %), náuseas (3,3 %) y tos (2 %).

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con cefiderocol durante los estudios clínicos (Tabla 3). Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada categoría del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, que incluye candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, candiduria e infección por cándida, colitis por *Clostridioides difficile*, que incluye colitis pseudomembranosa e infección por *Clostridioides difficile*		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, que incluye reacciones cutáneas y prurito	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, que incluye erupción macular, erupción maculopapular, erupción eritematosa y erupción medicamentosa		
Trastornos renales y urinarios			Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de perfusión, que incluye dolor en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de perfusión y flebitis en el lugar de inyección		
Exploraciones complementarias	Alanina-aminotransferasa elevada, gamma-glutamil-transferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, alteración de la función hepática, que incluye aumento de los niveles en las pruebas de la función hepática, enzimas hepáticas elevadas, transaminasas elevadas y anomalías en las pruebas de la función hepática,	Aumento de urea en sangre	

	Aumento de la creatinina en sangre		

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

No se dispone de información sobre los signos y síntomas clínicos asociados a casos de sobredosis de cefiderocol.

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente y se debe considerar la interrupción del tratamiento y el inicio de un tratamiento de apoyo general.

Aproximadamente el 60 % del cefiderocol se elimina con una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos.
Código ATC: J01DI04

Mecanismo de acción

Cefiderocol es una cefalosporina sideróforа. Además de la difusión pasiva por los canales de porina de la membrana externa, cefiderocol puede unirse al hierro libre extracelular a través de su cadena lateral sideróforа, lo que permite el transporte activo al espacio periplásmico de las bacterias gramnegativas por los sistemas de captación de sideróforos. Posteriormente, cefiderocol se une a las proteínas fijadoras de penicilinas (PFP), inhibiendo la síntesis de la pared celular de peptidoglicano de la bacteria, lo que da lugar a lisis y muerte celular.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden dar lugar a resistencia a cefiderocol incluyen PFP mutantes o adquiridas; enzimas betalactamasas capaces de hidrolizar cefiderocol; mutaciones que afectan a la regulación de la captación de hierro de la bacteria; mutaciones en las proteínas de transporte de sideróforos; sobreexpresión de sideróforos bacterianos nativos.

La actividad antibacteriana *in vitro* de cefiderocol frente a las especies normalmente sensibles no se ve afectada por la mayoría de las betalactamasas, incluidas las metaloenzimas. Debido al modo de entrada en la célula mediado por los sideróforos, la actividad *in vitro* de cefiderocol por lo general se ve menos afectada por la pérdida de porina o por la resistencia mediada por eflujo en comparación con la de otros muchos betalactámicos.

La actividad de cefiderocol frente a bacterias grampositivas o anaerobias es pequeña o nula debido a la resistencia intrínseca.

Actividad antibacteriana en combinación con otros antibacterianos

Los estudios *in vitro* demostraron que no existe ningún antagonismo entre cefiderocol y amikacina,

ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, ciprofloxacino, clindamicina, colistina, daptomicina, linezolid, meropenem, metronidazol, tigeciclina o vancomicina.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para cefiderocol y se enumeran en el siguiente enlace:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha demostrado que el valor que más se correlaciona con la eficacia es el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas de cefiderocol sin fijar superan la concentración mínima inhibitoria ($fT\%_{>CMI}$).

Actividad antibacteriana frente a patógenos específicos

Los estudios *in vitro* sugieren que los siguientes patógenos serían sensibles a cefiderocol en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

Microorganismos gramnegativos aerobios

Achromobacter spp.
Complejo *Acinetobacter baumannii*
Complejo *Burkholderia cepacia*
Complejo *Citrobacter freundii*
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Complejo *Enterobacter cloacae*
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Serratia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Los estudios *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a cefiderocol:

Microorganismos grampositivos aerobios
Microorganismos anaerobios

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Fetcroja en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas aerobias (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de múltiples dosis de cefiderocol, no se produce acumulación de cefiderocol administrado cada 8 horas en sujetos adultos sanos con la función renal normal.

Distribución

La unión de cefiderocol a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente la albúmina, varía entre un 40 y un 60 %, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución durante la fase terminal de cefiderocol en sujetos adultos sanos (n = 43) tras la administración intravenosa de una dosis única de 2 g de cefiderocol fue de 18,0 l (18,1 %), similar al volumen del líquido extracelular.

Biotransformación

Tras la administración de una dosis única de 1 g de cefiderocol radiomarcado con [^{14}C] en perfusión durante 1 hora, cefiderocol representó el 92,3 % del AUC en plasma de la radiactividad total. El metabolito predominante, pirrolidina clorobenzamida (PCBA, que es un producto de degradación de cefiderocol), representó el 4,7 % del AUC en plasma de la radiactividad total, mientras que cada uno de los otros metabolitos menores representó <2 % del AUC en plasma de la radiactividad total.

Interacción con otros medicamentos
La coadministración con dosis de 2 g de cefiderocol administradas cada 8 horas no afectó a la farmacocinética de midazolam (un sustrato de CYP3A), furosemida (un sustrato de OAT1 y OAT3) o de metformina (un sustrato de OCT1, OCT2 y MATE2-K). La coadministración con dosis de 2 g de cefiderocol administradas cada 8 horas aumentó el AUC de rosuvastatina (un sustrato de OATP1B3) en un 21 %, lo que no se consideró clínicamente significativo.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal en sujetos adultos sanos fue de 2 a 3 horas. Se estimó que la media geométrica (CV%) de eliminación de cefiderocol en sujetos sanos era de 5,18 (17,2 %) l/h. Cefiderocol se elimina principalmente por los riñones. Tras la administración de una dosis única de 1 g de cefiderocol radiomarcado con [^{14}C] en perfusión durante 1 hora, la cantidad de radiactividad total excretada en la orina fue un 98,6 % de la dosis administrada, y un 2,8 % de la dosis administrada se excretó en las heces. La cantidad de cefiderocol inalterado excretado en la orina fue un 90,6 % de la dosis administrada.

Linealidad/No linealidad

Cefiderocol muestra una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 100 mg a 4000 mg.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó ningún efecto clínicamente relevante respecto a la edad, el sexo o la raza en la farmacocinética de cefiderocol.

Población pediátrica
No se han realizado estudios farmacocinéticos con cefiderocol en niños o adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
Se evaluó la farmacocinética de cefiderocol tras la administración de una dosis única de 1 g en sujetos con insuficiencia renal leve (n = 8, filtrado glomerular estimado [FGe] de 60 a <90 ml/min/1,73 m^2), insuficiencia renal moderada (n = 7, FGe de 30 a <60 ml/min/1,73 m^2), insuficiencia renal grave (n = 6, FGe menor de 30 ml/min/1,73 m^2), enfermedad renal terminal (ERT) que requiere hemodiálisis (n = 8), y en sujetos sanos con la función renal normal (n = 8, aclaramiento de la creatinina estimado de al menos 90 ml/min). Las relaciones de la media geométrica (RMG; leve, moderada, grave o ERT sin hemodiálisis/función renal normal) y los intervalos de confianza (IC) del 90 % para el AUC de cefiderocol fueron 1,0 (0,8; 1,3), 1,5 (1,2; 1,9), 2,5 (2,0; 3,3) y 4,1 (3,3; 5,2), respectivamente. Aproximadamente el 60 % de Fetcroja se eliminó mediante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas.

Se espera que los ajustes posológicos recomendados en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal proporcionen exposiciones comparables a las de los sujetos con la función renal normal o con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

Pacientes con aclaramiento renal elevado
Las simulaciones realizadas con el modelo de farmacocinética poblacional demostraron que el ajuste de dosis recomendado para el aclaramiento renal elevado proporciona exposiciones, incluido el T%>CMI, de Fetcroja comparables a las de los sujetos con la función renal normal.

Insuficiencia hepática
No se espera que la insuficiencia hepática altere la eliminación de Fetcroja ya que el metabolismo/la excreción hepáticos representan una vía de eliminación de Fetcroja menor.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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 realizado estudios de carcinogenicidad con cefiderocol.

Cefiderocol dio negativo para mutagenicidad en un ensayo de mutación inversa *in vitro* con bacterias y en el ensayo de mutación génica HPRT *in vitro* en células humanas. Se observaron resultados positivos en una prueba de aberración cromosómica *in vitro* en cultivo de células TK6 y en un ensayo de linfoma de ratón *in vitro*. No hubo indicios de genotoxicidad *in vivo* (ensayo de micronúcleos de rata y ensayo cometa en ratas).

Cefiderocol no afectó a la fertilidad ni al desarrollo embrionario temprano en las ratas tratadas con cefiderocol por vía intravenosa hasta con 1000 mg/kg/día que corresponde a un margen de exposición clínica de 0,8. No hubo indicios de teratogenicidad ni de embriotoxicidad en las ratas o ratones que recibieron 1000 mg/kg/día o 2000 mg/kg/día, respectivamente, que corresponde a unos márgenes de exposición clínica de 0,9 y 1,3.

Cefiderocol no tuvo efectos adversos en el crecimiento y desarrollo, incluida la función neuroconductual, en ratas jóvenes que recibieron 1000 mg/kg/día por vía subcutánea del día 7 posnatal al día 27 posnatal, o 600 mg/kg/día por vía intravenosa del día 28 posnatal al día 48 posnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.
Si no se puede evitar el tratamiento combinado de otro medicamento y Fetcroja, la administración no se debe realizar en la misma jeringa ni en la misma solución para perfusión. Se recomienda limpiar adecuadamente las vías intravenosas entre la administración de los diferentes medicamentos.

6.3 Periodo de validez

<u>Polvo</u>

3 años.

Estabilidad de la solución reconstituida en el vial

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso tras la reconstitución durante 1 hora a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución no tenga en cuenta el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento reconstituido se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y no deben superar 1 hora a 25°C.

Estabilidad de la solución diluida en la bolsa de perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química, microbiológica y física durante el uso tras la dilución durante 6 horas a 25°C y durante 24 horas a entre 2 y 8°C protegida de la luz, más 6 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, los medicamentos diluidos se deben utilizar inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 6 horas a 25°C o 24 horas a entre 2 y 8°C protegidos de la luz, más 6 horas a 25°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas. El periodo de 6 horas a 25°C debe incluir el periodo de administración del producto de 3 horas (ver sección 4.2). Si se conserva la solución para perfusión en la nevera, se debe retirar la bolsa de perfusión y dejar que alcance la temperatura ambiente antes del uso.

Para la preparación de la solución para su administración, ver sección 6.6.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 14 ml (vial de vidrio transparente de tipo I), con tapón de elastómero de clorobutilo y una cápsula de cierre de aluminio con una tapa de plástico superpuesta. Los viales vienen en una caja de cartón.

Tamaño de envase de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es para un solo uso únicamente.

El polvo se debe reconstituir con 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o de solución inyectable de dextrosa al 5 % que se extraen de las bolsas de 100 ml que se utilizarán para preparar la solución para perfusión final, y se deben agitar suavemente los viales para que se disuelva el polvo. Se deben dejar reposar los viales hasta que la espuma generada en la superficie desaparezca (normalmente en 2 minutos). El volumen final de la solución reconstituida en el vial será aproximadamente de 11,2 ml (advertencia: la solución reconstituida no se inyecta directamente).

Para preparar las dosis necesarias, se debe extraer el volumen adecuado de solución reconstituida del vial de acuerdo con la Tabla 4. Añadir el volumen extraído a la bolsa de perfusión que contiene el resto de los 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o de solución

inyectable de dextrosa al 5 %, inspeccionar visualmente la solución resultante con el medicamento diluido en la bolsa de perfusión por si presenta partículas o un cambio de color antes del uso. No utilizar soluciones que presenten un cambio de color ni soluciones con partículas visibles.

Tabla 4 Preparación de las dosis de cefiderocol

Dosis de cefiderocol	**Número de viales de 1 g de cefiderocol que se deben reconstituir**	**Volumen que se debe extraer de los viales reconstituidos**	**Volumen total de solución de cefiderocol necesario para su posterior dilución en al menos 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % o de solución inyectable de dextrosa al 5 %**
2 g	2 viales	11,2 ml (contenido completo) de ambos viales	22,4 ml
1,5 g	2 viales	11,2 ml (contenido completo) del primer vial Y 5,6 ml del segundo vial	16,8 ml
1 g	1 vial	11,2 ml (contenido completo)	11,2 ml
0,75 g	1 vial	8,4 ml	8,4 ml

Se deben seguir las técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución.

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

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017CA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1434/001

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

Fecha de la primera autorización: 23/abril/2020
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://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 fabricante responsable de la liberación de los lotes

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017CA Amsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fetcroja 1 g polvo para concentrado para solución para perfusión
cefiderocol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene tosilato de sulfato de cefiderocol equivalente a 1 g de cefiderocol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa, cloruro de sodio e hidróxido de sodio.

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
Diluir antes de usar

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 en la caja original 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

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1434/001

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 MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fetcroja 1 g polvo para concentrado
cefiderocol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 g

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Fetcroja 1 g polvo para concentrado para solución para perfusión
cefiderocol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren 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 Fetcroja y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Fetcroja
3. Cómo usar Fetcroja
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fetcroja
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fetcroja y para qué se utiliza

Fetcroja contiene el principio activo cefiderocol. Es un antibiótico que pertenece a un grupo de antibióticos llamados cefalosporinas. Los antibióticos ayudan a luchar contra las bacterias que causan infecciones.

Fetcroja se utiliza en adultos para tratar infecciones causadas por ciertos tipos de bacterias cuando no se pueden utilizar otros antibióticos.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Fetcroja

No use Fetcroja
- si es **alérgico a cefiderocol** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si es **alérgico a otros antibióticos** conocidos como cefalosporinas;
- si ha tenido una **reacción alérgica grave a ciertos antibióticos**, como penicilinas o carbapenémicos. Esta puede incluir descamación grave de la piel; hinchazón de las manos, la cara, los pies, los labios, la lengua o la garganta; o dificultad para tragar o respirar.

➔ **Informe a su médico** si alguno de estos puntos es aplicable en su caso.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Fetcroja:
- si tiene o ha tenido alguna vez una **reacción alérgica a otros antibióticos**. Ver también la sección anterior «No use Fetcroja»;
- si tiene **problemas en los riñone**s. Su médico le ajustará su dosis para asegurarse de que no recibe ni poco ni mucho medicamento;
- si presenta **diarrea** durante su tratamiento;
- si ha tenido alguna vez **convulsiones**.

➔ **Consulte a su médico o enfermero** antes de que le administren Fetcroja.

Infección nueva
Aunque Fetcroja puede combatir ciertas bacterias, existe la posibilidad de que sufra una infección distinta causada por otro microorganismo durante o después del tratamiento. Su médico le vigilará estrechamente para detectar cualquier infección nueva y le dará otro tratamiento en caso necesario.

Análisis de sangre/de laboratorio
Si tiene que realizarse algún análisis de sangre/de laboratorio, informe a su médico de que está tomando Fetcroja, ya que puede obtener un resultado anormal. Con una prueba llamada «prueba de Coombs» se busca la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos o que pueden resultar afectados por la respuesta de su sistema inmunitario a Fetcroja. Fetcroja también puede producir resultados falsos positivos en los análisis de orina con tira reactiva (proteínas en orina o marcadores de diabetes).

Niños y adolescentes
Fetcroja no se debe administrar a niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce si es seguro utilizar el medicamento en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y Fetcroja
Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Fetcroja no afecta a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Fetcroja contiene sodio
Este medicamento contiene 7,64 mmol (176 mg) de sodio por vial. La dosis diaria total es 2,1 g, justo por encima de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Consulte a su médico antes de que le administren Fetcroja si sigue una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar Fetcroja

Su médico o enfermero le administrará este medicamento mediante perfusión (goteo) en una vena durante 3 horas, 3 veces al día. La dosis habitual recomendada es de 2 g.

El número de días que recibirá el tratamiento con Fetcroja depende del tipo de infección que tenga y de cómo vaya la infección.

Si siente dolor en el lugar donde le están administrando la perfusión de Fetcroja a su vena, informe a su médico o enfermero.

Personas con problemas en los riñones
Si tiene problemas en los riñones, consulte a su médico antes de que le administren Fetcroja. El médico le ajustará su dosis de Fetcroja.

Si le administran más Fetcroja del que deben
Un médico o un enfermero le administrarán Fetcroja, así que es poco probable que se le administre una dosis equivocada. Si cree que le han administrado más Fetcroja del que deben, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

Si olvida una dosis de Fetcroja
Si cree que no le han administrado una dosis de Fetcroja, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves
Informe a su médico inmediatamente si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves, porque podría precisar tratamiento médico urgente:

- Reacción alérgica grave: los signos incluyen hinchazón repentina de los labios, la cara, la garganta o la lengua; una erupción cutánea grave u otras reacciones cutáneas graves; dificultad para tragar o respirar. Esta reacción puede ser mortal.
- Diarrea que empeora o que no desaparece, o heces que contienen sangre o mucosidad. Esto puede suceder durante el tratamiento o después de interrumpirlo. Si esto sucede, no tome medicamentos que frenen o reduzcan el número de deposiciones.

➔ **Informe a su médico** inmediatamente si observa alguno de los efectos adversos graves anteriores.

Otros efectos adversos
Informe a su médico o enfermero si observa alguno de los siguientes efectos adversos.

Frecuentes
(*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Náuseas o vómitos.
- Hinchazón, enrojecimiento y/o dolor alrededor de la aguja por la que el medicamento se administra en una vena.
- Infecciones por levaduras, p. ej., candidiasis.
- Aumento en los niveles de enzimas hepáticas; se ve en los análisis de sangre.
- Tos.
- Erupción cutánea con bultos pequeños.
- Infección intestinal grave llamada colitis por *Clostridioides difficile*. Los síntomas incluyen diarrea acuosa, dolor abdominal, fiebre, etc.
- Aumento de la creatinina en sangre.

Poco frecuentes
(*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Aumento de urea en sangre.
- Alergia a Fetcroja.

Frecuencia no conocida
(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Disminución del número de ciertos glóbulos blancos (granulocitos neutrofílicos).
- Decoloración de la orina (cromaturia)

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 Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fetcroja

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 etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Fetcroja
- El principio activo es tosilato de sulfato de cefiderocol, equivalente a 1 g de cefiderocol.
- Los demás excipientes son sacarosa, cloruro de sodio e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase
Fetcroja es un polvo para concentrado para solución para perfusión de color blanco a blanquecino en un vial. Está disponible en envases de 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK
Shionogi B.V. Tel/Tel./ Тел./ Tlf./ Tél/ Puh/ Sími/ Τηλ:
+31 (0)20 703 8327
contact@shionogi.eu

Deutschland
Shionogi GmbH
Tel: + 49 (0)30 2062980 66
kontakt@shionogi.eu

España
Shionogi SLU
Tel: + 34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

Italia
Shionogi Srl
Tel: + 39 06 94 805 118
contattaci@shionogi.eu

France
Shionogi SAS
Tel: +33 (0) 186655806
contactfrance@shionogi.eu

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:

Cada vial es únicamente para un solo uso.

El polvo se debe reconstituir con 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o de solución inyectable de dextrosa al 5 % que se extraen de las bolsas de 100 ml que se utilizarán para preparar la solución para perfusión final, y se deben agitar suavemente los viales para que se disuelva el polvo. Se deben dejar reposar los viales hasta que la espuma generada en la superficie desaparezca (normalmente en 2 minutos). El volumen final de la solución reconstituida en el vial será aproximadamente de 11,2 ml (advertencia: la solución reconstituida no se inyecta directamente).

Para preparar las dosis necesarias, se debe extraer el volumen adecuado de solución reconstituida del vial de acuerdo con la tabla a continuación. Añadir el volumen extraído a la bolsa de perfusión que contiene el resto de los 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o de solución inyectable de dextrosa al 5 %, inspeccionar visualmente la solución resultante con el medicamento diluido en la bolsa de perfusión por si presenta partículas o un cambio de color antes del uso. No utilizar soluciones que presenten un cambio de color ni soluciones con partículas visibles.

Preparación de las dosis de cefiderocol

Dosis de cefiderocol	**Número de viales de 1 g de cefiderocol que se deben reconstituir**	**Volumen que se debe extraer de los viales reconstituidos**	**Volumen total de solución de cefiderocol necesario para su posterior dilución en al menos 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % o de solución inyectable de dextrosa al 5 %**
2 g	2 viales	11,2 ml (contenido completo) de ambos viales	22,4 ml
1,5 g	2 viales	11,2 ml (contenido completo) del primer vial Y 5,6 ml del segundo vial	16,8 ml
1 g	1 vial	11,2 ml (contenido completo)	11,2 ml
0,75 g	1 vial	8,4 ml	8,4 ml

Se deben seguir las técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados anteriormente en esta sección. Si no se puede evitar el tratamiento combinado de otro medicamento y Fetcroja, la administración no se debe realizar en la misma jeringa ni en la misma solución para perfusión. Se recomienda limpiar adecuadamente las vías intravenosas entre la administración de los diferentes medicamentos.

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.