

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém dicloridrato de cefepima mono-hidratada equivalente a 2 g de cefepima e 0,5 g de enmetazobactam.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado)

Pó branco a amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

EXBLIFEP é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeções do trato urinário complicadas (ITUc), incluindo pielonefrite
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)

Tratamento de doentes com bacteremia que ocorre em associação com, ou que se suspeita estar associada a qualquer uma das infeções acima listadas.

Deve ser tida em consideração a orientação oficial sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

No caso de infeções do trato urinário complicadas (ITUc), incluindo a pielonefrite, a dose recomendada para doentes com função renal normal é de 2 g/0,5 g de cefepima/enmetazobactam a cada 8 horas, administrada através de uma perfusão intravenosa ao longo de 2 horas.

Em doentes com depuração renal aumentada (TFG > 150 ml/min) recomenda-se o prolongamento da perfusão para 4 horas (ver secção 5.2).

No caso de pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo a pneumonia associada ao ventilador (PAV), a dose recomendada para doentes com função renal normal é de 2 g/0,5 g de cefepima/enmetazobactam a cada 8 horas, administrada através de uma perfusão intravenosa ao longo de 4 horas.

A duração habitual do tratamento é de 7 a 10 dias. Em geral, a administração não deve ser inferior a 7 dias nem superior a 14 dias. Em doentes com bacteremia, pode ser necessário um tratamento até 14 dias.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos, baseado apenas no fator da idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

É recomendado um ajuste posológico em doentes com compromisso renal que tenham uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) absoluta inferior a 60 ml/min (ver secção 5.2). A dose recomendada em doentes com diferentes graus de função renal é apresentada na Tabela 1.

Os doentes que estejam a receber uma terapêutica de substituição renal contínua (TSRC) necessitam de uma dose mais elevada do que os doentes em hemodiálise. No caso dos doentes que estejam a receber uma terapêutica de substituição renal contínua, a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da TSRC (Cl TSRC em ml/min).

Em doentes com alteração da função renal, as concentrações de creatinina sérica e a TFGe devem ser monitorizadas, pelo menos, diariamente e a dose de EXBLIFEP deve ser ajustada em conformidade.

No caso de doentes com pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV), o tempo de perfusão deve ser de 4 horas, independentemente do estado de compromisso renal.

Tabela 1: Dose recomendada de EXBLIFEP em doentes com compromisso renal

TFGe absoluta (ml/min)	Regime posológico recomendado para EXBLIFEP (cefepima e enmetazobactam)	Intervalo posológico
Ligeira (60 - <90)	2 g de cefepima e 0,5 g de enmetazobactam	A cada 8 horas
Moderada (30 - <60)	1 g de cefepima e 0,25 g de enmetazobactam	A cada 8 horas
Grave (15 - <30)	1 g de cefepima e 0,25 g de enmetazobactam	A cada 12 horas
Doença renal terminal (<15)	1 g de cefepima e 0,25 g de enmetazobactam	A cada 24 horas
Doentes que necessitam de hemodiálise	1 g de cefepima e 0,25 g de enmetazobactam como dose de carga no primeiro dia de terapêutica, seguindo-se 0,5 g de cefepima e 0,125 g de enmetazobactam (a cada 24 horas mas após a sessão de hemodiálise, nos dias de hemodiálise).	A cada 24 horas
Doentes submetidos a diálise peritoneal contínua em ambulatório (DPCA)	2 g de cefepima e 0,5 g de enmetazobactam	A cada 48 horas

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

EXBLIFEP é administrado através de perfusão intravenosa.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano da classe das cefalosporinas.
- Hipersensibilidade grave (por exemplo, reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano betalactâmico (por exemplo, penicilinas, carbapenemos ou monobactâmicos).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais com cefepima e cefepima/enmetazobactam (ver secção 4.3 e 4.8).

Os doentes com antecedentes de hipersensibilidade a outros antibióticos betalactâmicos também podem ser hipersensíveis a cefepima/enmetazobactam. Antes do início do tratamento, deve ser feito um inquérito cuidadoso para determinar se o doente já teve reações de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos (ver secção 4.3).

A associação cefepima/enmetazobactam deve ser administrada com precaução a doentes com antecedentes de asma ou de diátese alérgica.

O doente tem de ser cuidadosamente monitorizado durante a primeira administração. Se ocorrer uma reação alérgica, o tratamento tem de ser descontinuado de imediato e iniciadas medidas de emergência adequadas.

Compromisso renal

Devem ser feitos ajustes posológicos em doentes com compromisso renal que tenham uma TFG_e absoluta inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2).

Foram notificados casos de encefalopatia reversível (perturbação da consciência incluindo confusão, alucinações, torpor e coma), mioclonia, convulsões (incluindo estado epilético não convulsivo) e/ou insuficiência renal com cefepima/enmetazobactam, quando a dose não foi reduzida em doentes com compromisso renal. Em alguns casos, foi notificada neurotoxicidade em doentes com compromisso renal, apesar dos ajustes de dose.

A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada, se os medicamentos com potencial nefrotóxico, como os aminoglicosídeos e os diuréticos potentes, forem administrados concomitantemente com cefepima/enmetazobactam.

Diarreia associada a Clostridioides difficile (DACD)

Foi notificada DACD com a associação cefepima/enmetazobactam, sendo que esta pode variar em gravidade, desde uma diarreia ligeira a colite fatal. A DACD tem de ser tida em consideração em doentes com diarreia durante ou após a administração da associação cefepima/enmetazobactam. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com cefepima/enmetazobactam e o uso de medidas de suporte, juntamente com a administração de um tratamento específico para *C. difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibem o peristaltismo.

Organismos não suscetíveis

A utilização da associação cefepima/enmetazobactam pode resultar num crescimento excessivo de organismos não suscetíveis, o que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas adequadas.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade. Como os doentes idosos têm maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, deve ter-se precaução na escolha da dose e a função renal deve ser monitorizada.

Limitações dos dados clínicos

Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador

A utilização da associação cefepima/enmetazobactam para tratar doentes com pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador, baseia-se na experiência com a cefepima em monoterapia e nas análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas da associação cefepima/enmetazobactam.

Limitações do espectro de atividade antibacteriana

A cefepima tem atividade reduzida ou nula contra a maioria dos organismos anaeróbios Gram-positivos (ver secções 4.2 e 5.1). Devem ser utilizados agentes antibacterianos adicionais, quando estes agentes patogénicos forem conhecidos ou suspeitos de estarem a contribuir para o processo infeccioso.

O espectro inibitório de enmetazobactam inclui β -lactamases de espectro alargado de Classe A (ESBL). O enmetazobactam não inibe de forma fiável a carbapenemase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) de classe A e não inibe as β -lactamases de classe B, classe C ou classe D. A cefepima é geralmente estável à hidrólise por enzimas AmpC de classe C e OXA-48 de classe D (ver secção 5.1).

Interferência nos testes sorológicos

Um teste positivo de Coombs direto ou indireto sem evidência de hemólise pode desenvolver-se durante o tratamento com a associação cefepima/enmetazobactam, tal como observado com a cefepima.

Os antibióticos da classe das cefalosporinas podem produzir uma reação falso-positiva para a glicose na urina nos testes de redução de cobre (solução de Benedict ou de Fehling ou com comprimidos Clinitest), mas não nos testes à base de enzimas (glicose oxidase) para a glicosúria. Por conseguinte, é recomendado que sejam utilizados testes de glicose com base em reações enzimáticas à glicose oxidase.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação clínica com enmetazobactam.

No entanto, com base em estudos *in vitro* e tendo em conta as vias de eliminação, o potencial para interações farmacocinéticas para o enmetazobactam é baixo.

O tratamento concomitante com antibióticos bacteriostáticos pode interferir com a ação dos antibióticos betalactâmicos. Os antibióticos da classe das cefalosporinas podem potencializar a ação dos anticoagulantes cumarínicos, tal como observado com a cefepima.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de cefepima/enmetazobactam em mulheres. Os estudos em animais indicam toxicidade reprodutiva na exposição clínica relevante ao enmetazobactam, mas sem sinais de teratogenicidade (ver secção 5.3). O enmetazobactam só deve ser utilizado durante a gravidez quando for claramente indicado e apenas se o benefício para a mãe compensar o risco para a criança.

Amamentação

Os dados físico-químicos sugerem excreção de cefepima/enmetazobactam no leite materno humano e foi demonstrado que a associação cefepima/enmetazobactam foi excretada no leite de ratos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com cefepima/enmetazobactam, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os efeitos de cefepima e enmetazobactam sobre a fertilidade em seres humanos não foram estudados. Não foi observado qualquer compromisso da fertilidade em ratos machos e fêmeas tratados com cefepima ou enmetazobactam (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de EXBLIFEP sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

Possíveis reações adversas, como alteração do estado de consciência, tonturas, confusão ou alucinações, podem alterar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secções 4.4, 4.8 e 4.9).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns que ocorreram no estudo de Fase 3 foram alanina aminotransferase (ALT) aumentada (4,8%), aspartato aminotransferase (AST) aumentada (3,5%), diarreia (2,9%) e flebite no local da perfusão (1,9%). Ocorreu uma reação adversa grave de colite por *Clostridioides difficile* em 0,2% (1/516).

Lista tabelada de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas com a cefepima em monoterapia durante os estudos clínicos ou a vigilância pós-comercialização e/ou identificadas durante os estudos de Fase 2 ou/e Fase 3 com a associação cefepima/enmetazobactam.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, frequência, termo preferido, usando a terminologia MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$,

<1/1000), muito raros (<1/10 000) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2. Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferencial MedDRA (PT)
<i>Infeções e infestações</i>	Pouco frequentes	<u>Diarreia associada a <i>Clostridioides difficile</i> (DACD)</u> , candidíase oral ^a , infecção vaginal
	Raros	Infeção por <i>Candida</i> ^a
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Teste de Coombs positivo ^a
	Frequentes	Tempo de protrombina prolongado ^a , tempo de tromboplastina parcial prolongado ^a , anemia ^a , eosinofilia ^a
	Pouco frequentes	Trombocitopenia, leucopenia ^a , neutropenia ^a
	Desconhecido	Anemia aplástica ^b , anemia hemolítica ^b , agranulocitose ^a
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Raros	Reação anafilática ^a , angioedema ^a , dermatite alérgica
	Desconhecido	Choque anafilático ^a
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Desconhecido	Glicose na urina falso-positivo ^a
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Desconhecido	Estado confusional ^a , alucinação ^a
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleia
	Pouco frequentes	Tonturas
	Raros	Convulsão ^a , paraestesia ^a , disgeusia
	Desconhecido	Coma ^a , torpor ^a , encefalopatia ^a , estado de consciência alterado ^a , mioclonia ^a
<i>Vasculopatias</i>	Frequentes	Flebite no local de perfusão
	Raros	Vasodilatação ^a
	Desconhecido	Hemorragia ^b ,
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Raros	Dispneia ^a
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Diarreia
	Pouco frequentes	Colite pseudomembranosa, colite, vômitos, náuseas,
	Raros	Dor abdominal, obstipação
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, bilirrubinemia aumentada, Fosfatase alcalina aumentada
	Frequentes	Erupção cutânea

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferencial MedDRA (PT)
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Pouco frequentes	Eritema, urticária, prurido
	Desconhecido	Necrólise epidérmica tóxica ^b , síndrome de Stevens-Johnson ^b , eritema multiforme ^b
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Pouco frequentes	Ureia no sangue aumentada, creatinina no sangue aumentada
	Desconhecido	Insuficiência renal ^a , nefropatia tóxica ^b
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Raros	Prurido vulvovaginal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequentes	Reação no local da perfusão, dor no local da injeção, inflamação no local da injeção
	Pouco frequentes	Pirexia ^a , inflamação no local da perfusão
	Raros	Arrepios ^a
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Frequentes	Amilase aumentada, lipase aumentada, lactato desidrogenase aumentada

^a: Reações adversas notificadas apenas com a cefepima em monoterapia.

^b: Reações adversas que são geralmente aceites como sendo atribuíveis a outros compostos da classe (efeitos da classe).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas de sobredosagem incluem encefalopatia (perturbação da consciência, incluindo confusão, alucinações, torpor e coma), mioclonia e convulsões (ver secção 4.8).

Tratamento

Ocorreu uma sobredosagem acidental quando foram administradas doses elevadas a doentes com função renal comprometida (ver secções 4.2 e 4.4).

Em caso de sobredosagem grave, especialmente em doentes com função renal comprometida, a hemodiálise ajudará na eliminação da cefepima e do enmetazobactam do organismo. A diálise peritoneal não tem qualquer benefício (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, outros antibacterianos betalactâmicos, cefalosporinas de quarta geração; Código ATC: J01DE51

Mecanismo de ação

A cefepima exerce atividade bactericida ao inibir a síntese do peptidoglicano da parede celular como resultado da ligação e inibição das proteínas de ligação à penicilina (PLP). A cefepima é geralmente estável à hidrólise por enzimas AmpC de classe C e OXA-48 de classe D.

O enmetazobactam é uma sulfona do ácido penicilânico, inibidor de β -lactamase, relacionado estruturalmente com a penicilina. O enmetazobactam liga-se às β -lactamases e evita a hidrólise da cefepima. É ativo contra as ESBL de classe A.

O enmetazobactam não inibe de forma fiável a carbapenemase KPC de Classe A e não inibe as β -lactamases de classe B, classe C ou classe D.

Resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana que podem afetar potencialmente a associação cefepima/enmetazobactam incluem as PLP mutantes ou adquiridas, a permeabilidade reduzida da membrana externa a qualquer um dos compostos, o efluxo ativo de qualquer um dos compostos e as enzimas β -lactamases refratárias à inibição por enmetazobactam e capazes de hidrolisar a cefepima.

Atividade antibacteriana em associação com outros agentes

Não foi demonstrado qualquer antagonismo em estudos de associação de medicamentos *in vitro* entre a associação cefepima/enmetazobactam e azitromicina, aztreonam, clindamicina, daptomicina, doxiciclina, gentamicina, levofloxacina, linezolida, metronidazol, trimetoprim/sulfametoxazol ou vancomicina.

Limites dos testes de suscetibilidade

Os critérios interpretativos CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para cefepima/enmetazobactam e são enumerados no seguinte endereço:

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

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A atividade antimicrobiana da cefepima demonstrou correlacionar-se melhor com a percentagem de tempo do intervalo posológico, em que a concentração de substância ativa livre estava acima da CIM da associação cefepima/enmetazobactam (% ft > CIM). Para o enmetazobactam, o índice farmacocinético/farmacodinâmico P(K-PD) é a percentagem de tempo do intervalo posológico, em que a concentração da substância ativa livre estava acima de uma concentração limiar (% ft > C_T).

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A eficácia tem sido demonstrada em estudos clínicos contra os agentes patogénicos listados sob cada indicação que foram suscetíveis à associação cefepima/enmetazobactam *in vitro*.

Infeções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite

Microrganismos Gram-negativos:

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

A eficácia clínica não foi estabelecida contra os seguintes agentes patogênicos que são relevantes para as indicações aprovadas, embora os estudos *in vitro* sugiram que seriam suscetíveis à cefepima e à associação cefepima/enmetazobactam na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

Microrganismos Gram-negativos:

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

Microrganismos Gram-positivos:

- *Staphylococcus aureus* (apenas suscetível à metilina)

Os dados *in vitro* indicam que as seguintes espécies não são suscetíveis à associação cefepima/enmetazobactam:

- *Enterococcus* spp.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com EXBLIFEP em um ou mais subconjuntos da população pediátrica no tratamento de infecções causadas por organismos Gram-negativos (para as indicações pretendidas de 'Tratamento de infecções do trato urinário complicadas (ITUc)', incluindo a pielonefrite aguda', 'Tratamento da pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)' e 'Tratamento de doentes com bacteremia que ocorre em associação com, ou que se suspeita estar associada a, qualquer uma das infecções acima listadas') (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intravenosa (IV) de 2 g de cefepima e 0,5 g de enmetazobactam ao longo de 2 horas em doentes com ITUc a cada 8h, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) avaliadas no Dia 1 e no Dia 7 foram de 87 – 100 mcg/ml e 17 – 20 mcg/ml para a cefepima e para o enmetazobactam, respetivamente.

Não houve diferença significativa na C_{max} e AUC entre voluntários saudáveis e doentes com ITUc na análise farmacocinética da população.

Distribuição

A cefepima e o enmetazobactam são bem distribuídos nos fluidos corporais e tecidos, incluindo na mucosa brônquica. Com base na análise farmacocinética da população, o volume total de distribuição foi de 16,9 l para a cefepima e de 20,6 l para o enmetazobactam.

A ligação da cefepima à proteína sérica é de aproximadamente 20% e é independente da sua concentração no soro. Para o enmetazobactam, a ligação à proteína sérica é desprezável.

Um estudo do fluido de revestimento epitelial (FRE) realizado em voluntários saudáveis demonstrou que a cefepima e o enmetazobactam têm uma penetração semelhante nos pulmões até 73% e 62%, 8 horas após o início da perfusão, respetivamente, com um coeficiente de biodistribuição FAUC

(FRE/plasma) durante todo o intervalo posológico de 8h de 47% para a cefepima e de 46% para o enmetazobactam.

Biotransformação

A cefepima é metabolizada em pequena escala. O metabolito principal é a N-metilpirrolidina (NMP) que representa aproximadamente 7% da dose administrada.

O enmetazobactam sofre um metabolismo hepático mínimo.

Eliminação

Tanto a cefepima como o enmetazobactam são excretados principalmente pelos rins sob a forma de substância inalterada.

A semivida de eliminação média de 2 g de cefepima e de 500 mg de enmetazobactam, quando administrados em associação, em doentes com ITUc foi de 2,7 horas e de 2,6 horas, respetivamente.

A recuperação urinária da cefepima inalterada representa aproximadamente 85% da dose administrada. Para o enmetazobactam, aproximadamente 90% da dose foram excretados sob a forma inalterada na urina durante um período de 24 horas. A depuração renal média para o enmetazobactam foi de 5,4 l/h e a depuração total média foi de 8,1 l/h.

Não há uma acumulação de cefepima ou enmetazobactam, após múltiplas perfusões intravenosas administradas a cada 8 horas, durante 7 dias, em indivíduos com função renal normal.

Linearidade/não linearidade

A concentração plasmática máxima (C_{max}) e a área sob a curva do tempo de concentração (AUC) da substância ativa plasmática de cefepima e enmetazobactam aumentaram proporcionalmente com a dose ao longo do intervalo posológico estudado (de 1 grama a 2 gramas para a cefepima e de 0,6 gramas a 4 gramas para o enmetazobactam), quando administrada numa única perfusão intravenosa.

Populações especiais

Idosos

A farmacocinética da cefepima foi investigada em idosos (65 anos de idade ou mais), homens e mulheres. A segurança e a eficácia em doentes idosos foram comparáveis às dos adultos, enquanto a semivida de eliminação foi ligeiramente mais longa e a depuração renal foi menor em doentes idosos. É necessário um ajuste posológico em doentes idosos com função renal reduzida (ver secções 4.2 e 4.4).

A análise farmacocinética da população para enmetazobactam não demonstrou qualquer mudança clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos em doentes idosos.

Compromisso renal

Para a cefepima, sem ajuste posológico, a AUC_{0inf} é aproximadamente 1,9 vezes, 3 vezes e 5 vezes mais elevada em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, comparativamente com indivíduos com função renal normal, e 12 vezes mais elevada em indivíduos com doença renal terminal que foram submetidos a diálise antes da administração de cefepima/enmetazobactam, comparativamente com indivíduos com função renal normal.

Para o enmetazobactam, sem ajuste posológico, a AUC_{0inf} é aproximadamente 1,8 vezes, 3 vezes, 5 vezes mais elevada em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave,

respetivamente, comparativamente com indivíduos com função renal normal, e 11 vezes mais elevada em indivíduos com doença renal terminal que foram submetidos a diálise antes da administração de cefepima/enmetazobactam, comparativamente com indivíduos com função renal normal.

Para manter exposições sistêmicas semelhantes às dos doentes com função renal normal, é necessário um ajuste posológico (ver secção 4.2).

A semivida média de eliminação em voluntários hemodialisados (n=6), após administração, foi de 23,8 horas e 16,5 horas para cefepima e enmetazobactam, respetivamente. Em caso de hemodiálise, a dose deve ser administrada imediatamente após a conclusão da diálise (ver secção 4.2). A hemodiálise aumentou a depuração sistémica em indivíduos com doença renal terminal, quando a diálise foi realizada após a administração (depuração de 2,1 l/h e de 3,0 l/h para cefepima e enmetazobactam, respetivamente), comparativamente com os valores obtidos quando a diálise foi realizada antes da administração (depuração de 0,7 l/h e de 0,8 l/h para cefepima e enmetazobactam, respetivamente).

No caso da cefepima, a semivida foi de 19 horas com diálise peritoneal ambulatorial contínua.

Depuração renal aumentada

Simulações utilizando o modelo farmacocinético da população demonstraram que os doentes com depuração supranormal da creatinina (>150 ml/min) tiveram uma redução de 28% na exposição sistémica, comparativamente com os doentes com função renal normal (80-150 ml/min). Nesta população, com base em considerações farmacocinéticas/farmacodinâmicas, recomenda-se o prolongamento da duração da perfusão até 4 horas para manter uma exposição sistémica adequada (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Com a administração de uma dose única de 1 g, a cinética da cefepima manteve-se inalterada em doentes com compromisso hepático.

O enmetazobactam é sujeito a um metabolismo hepático mínimo e tem um baixo potencial de farmacocinética alterada em caso de compromisso hepático. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico.

População pediátrica

A farmacocinética da associação cefepima/enmetazobactam não foi ainda avaliada em doentes até aos 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Cefepima

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico.

Enmetazobactam

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com enmetazobactam.

Toxicidade geral

Foram observados resultados dependentes da dose no fígado, em termos de acumulação hepatocelular de glicogénio, acompanhada de aumentos no peso do fígado em ratos por degeneração quística de célula única/necrose e aumento do colesterol e dos níveis das enzimas hepáticas em cães, após 28 dias de administração intravenosa, uma vez ai dia, de enmetazobactam em monoterapia.

Os efeitos hepáticos induzidos pelo enmetazobactam não se alteraram nem exacerbaram, quando administrado juntamente com a cefepima. Após 4 semanas (em ratos) e 13 semanas (em cães) de administração intravenosa de enmetazobactam e cefepima, uma vez por dia, observaram-se efeitos adversos hepáticos correspondentes (pelo menos, parcialmente reversíveis) com doses de 250/500 mg/kg/dia em ratos (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) e de 200/400 mg/kg/dia em cães (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Estas doses resultam numa margem de exposição de 0,86 vezes em ratos e de 2,8 vezes em cães, comparativamente com a exposição com a dose humana máxima recomendada (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Nos NOAEL de 125/250 mg/kg/dia em ratos e 50/100 mg/kg/dia em cães, a margem de exposição com a dose humana máxima recomendada foi de 0,57 vezes e de 0,71 vezes, respetivamente.

Toxicidade reprodutiva

Na toxicidade reprodutiva do enmetazobactam em ratos e coelhos, foi registada ossificação esquelética tardia (localizada no crânio) tanto em ratos como em coelhos. Foi registado um aumento da perda pós-implantação, um menor peso fetal médio e alterações esqueléticas (esterno com estérnebras fundidas) no coelho. Estes efeitos foram observados juntamente com toxicidade materna e em doses clinicamente relevantes. Assim, o NOAEL para o rato é de 250 mg/kg/dia e para o coelho de 50 mg/kg/dia com uma margem até à exposição com a dose humana máxima recomendada de 1,14 vezes e 1,10 vezes, respetivamente.

Num estudo peri-pós-natal realizado em ratos, foi observado um peso mais baixo nas crias, um ligeiro atraso no desenvolvimento pré-desmame e uma redução da atividade motora para alguns machos durante a fase de maturação na geração F1. Não foram observadas anomalias nas crias abatidas no Dia 4 pós-parto, à exceção de lesões nos membros traseiros (rotação da pata e/ou pata inchada), que foram registadas em 2 crias de diferentes ninhadas na geração F2, com 500 mg/kg/dia. O NOAEL para a geração F1 foi de 125 mg/kg/dia e para a toxicidade materna e desenvolvimento de F2 foi de 250 mg/kg/dia, com uma margem até à exposição com a dose humana máxima recomendada de 0,68 vezes e 1,14 vezes, respetivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-arginina

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou soluções, exceto os mencionados na secção 6.6.

Existe uma incompatibilidade físico-química com os seguintes antibióticos: metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tobramicina e sulfato de netilmicina. Caso seja indicada uma terapêutica concomitante, tais agentes têm de ser administrados separadamente.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição

O frasco para injetáveis reconstituído deve ser diluído de imediato.

Após diluição

A estabilidade química e física em uso tem sido demonstrada durante 6 horas, quando conservado a 2°C – 8°C, e depois durante 2 horas quando conservado a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os prazos de conservação e condições em uso são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 20 ml (de vidro transparente Tipo I) com rolha (borracha de bromobutilo) e selo tipo de abertura fácil.

Apresentação de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento destina-se a perfusão intravenosa e cada frasco para injetáveis é apenas de uso único.

Tem de ser utilizada uma técnica asséptica na preparação da solução para perfusão.

Preparação das doses

A associação cefepima/enmetazobactam é compatível com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de glucose a 5% e uma combinação de solução injetável de glucose e solução injetável de cloreto de sódio (contendo 2,5% de glucose e 0,45% de cloreto de sódio).

EXBLIFEP é fornecido como um pó seco num frasco para injetáveis de dose única que tem de ser reconstituído e posteriormente diluído antes da perfusão intravenosa, como descrito abaixo.

Para preparar a dose necessária para perfusão intravenosa, o frasco para injetáveis tem de ser reconstituído como descrito na **Tabela 3** abaixo:

1. Retirar 10 ml de um saco de perfusão de 250 ml (solução injetável compatível) e reconstituir o frasco para injetáveis de cefepima/enmetazobactam.
2. Misturar suavemente para dissolver. A solução reconstituída de cefepima/enmetazobactam terá uma concentração aproximada de cefepima de 0,20 g/ml e uma concentração aproximada de enmetazobactam de 0,05 g/ml. O volume final é de aproximadamente 10 ml.
ATENÇÃO: A SOLUÇÃO RECONSTITUÍDA NÃO SE DESTINA A INJEÇÃO DIRETA.

A solução reconstituída tem de ser ainda mais diluída, **imediatamente**, num saco de perfusão de 250 ml (solução injetável compatível) antes da perfusão intravenosa. Para diluir a solução reconstituída, retire o conteúdo total ou parcial do frasco para injetáveis reconstituído e adicione-o novamente ao saco de perfusão de acordo com a **Tabela 3** abaixo.

3. A perfusão intravenosa da solução diluída tem de ser finalizada no prazo de 8 horas, se for conservada em condições refrigeradas (ou seja, entre 2°C e 8°C; quando tiver sido refrigerada

durante menos de 6 horas, antes de se permitir que atinja a temperatura ambiente e depois administrada à temperatura ambiente durante um período de 2 ou 4 horas).

Tabela 3: Preparação das doses de cefepima/enmetazobactam

Dose de cefepima/enmetazobactam	Número de frascos para injetáveis a reconstituir	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis reconstituído para posterior diluição	Volume final do saco de perfusão
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Conteúdo completo (aproximadamente 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (eliminar porção não utilizada)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (eliminar porção não utilizada)	242,5 ml

Inspecionar o frasco para injetáveis antes da utilização. Só pode ser utilizado se a solução não tiver partículas. Utilize apenas soluções límpidas.

Tal como com outras cefalosporinas, as soluções de cefepima/enmetazobactam podem desenvolver uma cor amarela a âmbar, dependendo das condições de armazenamento. No entanto, isto não tem uma influência negativa no efeito do medicamento.

A solução preparada deve ser administrada por perfusão intravenosa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1794/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão
cefepima/enmetazobactam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém dicloridrato de cefepima mono-hidratada equivalente a 2 g de cefepima e 0,5 g de enmetazobactam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-arginina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Apenas para uso único

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1794/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém dicloridrato de cefepima mono-hidratada equivalente a 2 g de cefepima e 0,5 g de enmetazobactam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-arginina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via IV após reconstituição e diluição.

Apenas para uso único

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Advanz Pharma Limited
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1794/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

EXBLIFEP 2 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão cefepima/enmetazobactam

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar o medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é EXBLIFEP e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar EXBLIFEP
3. Como utilizar EXBLIFEP
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar EXBLIFEP
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é EXBLIFEP e para que é utilizado

EXBLIFEP é um antibiótico. Contém duas substâncias ativas:

- cefepima, que pertence a um grupo de antibióticos chamados cefalosporinas de quarta geração e consegue matar certas bactérias;
- enmetazobactam, que bloqueia a ação das enzimas chamadas beta-lactamases. Estas enzimas tornam as bactérias resistentes à cefepima ao decompor o antibiótico antes que este possa atuar. Ao bloquear a ação das beta-lactamases, o enmetazobactam torna a cefepima mais eficaz na destruição das bactérias.

EXBLIFEP é utilizado em adultos para tratar:

- infeções complicadas (graves) no trato urinário (bexiga e rins)
- certos tipos de pneumonia (infeção dos pulmões) que ocorrem durante um internamento hospitalar

EXBLIFEP também é utilizado para tratar a bacteremia (a presença de bactérias no sangue) causada, ou possivelmente causada, por qualquer uma das infeções acima indicadas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar EXBLIFEP

Não utilize EXBLIFEP

- se tem alergia à cefepima, ao enmetazobactam ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se é alérgico às cefalosporinas, que são antibióticos utilizados para tratar uma vasta gama de infeções.
- se teve uma reação alérgica grave (por exemplo, descamação grave da pele, inchaço da face, mãos, pés, lábios, língua ou garganta; ou dificuldade em engolir ou respirar) aos chamados antibióticos betalactâmicos (antibióticos tais como penicilinas, carbapenemos ou monobactâmicos).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico **antes** de utilizar EXBLIFEP se:

- é alérgico a cefalosporinas, penicilinas ou outros antibióticos (ver “Não utilize EXBLIFEP”)
- tem ou teve asma ou é sensível a ter reações alérgicas. O seu médico verificará se há quaisquer sinais de alergias na primeira vez que lhe for administrado este medicamento (ver secção 4).
- tem problemas de rins. O seu médico pode precisar de alterar a dose deste medicamento.
- já tem agendadas análises ao sangue ou à urina. Este medicamento pode alterar os resultados de algumas análises (ver secção 4).

Fale com o seu médico ou farmacêutico **enquanto** estiver a utilizar EXBLIFEP se:

- desenvolver diarreia grave e persistente durante ou logo após o tratamento. Isto pode ser um sinal de uma inflamação do intestino grosso e requer intervenção médica urgente.
- suspeita de ter desenvolvido uma nova infeção durante o uso prolongado de EXBLIFEP. Isto pode ser causado por microrganismos não suscetíveis à cefepima e pode exigir a interrupção do tratamento com EXBLIFEP.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças com menos de 18 anos porque não existe informação suficiente sobre a sua utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e EXBLIFEP

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se utilizar:

- outros antibióticos, em particular os aminoglicosídeos (como a gentamicina) ou os diuréticos (como a furosemida). Se estiver a utilizar estes medicamentos, a sua função renal deve ser monitorizada.
- medicamentos que são utilizados para prevenir a coagulação do sangue (anticoagulantes cumarínicos, como a varfarina). O seu efeito pode ser maior quando toma EXBLIFEP.
- certos tipos de antibióticos (antibióticos bacteriostáticos). Estes podem afetar a atuação adequada de EXBLIFEP.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

O seu médico aconselhará se deve receber EXBLIFEP durante a gravidez.

EXBLIFEP pode passar para o leite materno. Se estiver a amamentar, o seu médico irá aconselhá-la sobre se deve parar a amamentação ou abster-se da terapêutica com EXBLIFEP, tendo em conta o benefício da amamentação para o seu bebé e o benefício da terapia para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas enquanto sentir tonturas.

3. Como utilizar EXBLIFEP

O seu médico ou outro profissional de saúde administrar-lhe-á este medicamento como uma perfusão (gota a gota) numa veia (diretamente na circulação sanguínea). Dependendo do tipo de infeção que tiver e da sua função renal, a perfusão será administrada durante duas ou quatro horas.

A dose recomendada é de um frasco para injetáveis (2 g de cefepima e 0,5 g de enmetazobactam) a cada 8 horas.

O tratamento dura normalmente entre 7 e 14 dias, dependendo da gravidade e localização da infecção e da forma como o seu corpo responde ao tratamento.

Se tiver problemas de rins, o seu médico pode precisar de reduzir a dose ou alterar a frequência com que EXBLIFEP lhe é administrado (ver secção 2: “Advertências e precauções”).

Se utilizar mais EXBLIFEP do que deveria

Como este medicamento é administrado por um médico ou outro profissional de saúde, é improvável que lhe seja administrado demasiado EXBLIFEP. No entanto, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro, se tiver alguma preocupação.

Caso se tenha esquecido de utilizar EXBLIFEP

Se achar que não recebeu uma dose de EXBLIFEP, informe imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico, se sentir os seguintes efeitos indesejáveis, pois pode precisar de tratamento médico urgente:

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- reação anafilática (alérgica) e angioedema. Isto pode ser fatal. Os sinais e sintomas podem ser um súbito inchaço dos lábios, face, garganta ou língua, uma erupção na pele grave e dificuldade em engolir ou respirar.

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Reações cutâneas extremamente intensas e graves. As reações adversas na pele podem aparecer como erupções na pele com ou sem bolhas. Pode ocorrer irritação da pele, feridas ou inchaço na boca, garganta, olhos, nariz e ao redor dos órgãos genitais, e febre e sintomas semelhantes à gripe. As erupções na pele podem evoluir para lesões graves e generalizadas na pele (descamação da epiderme e membranas mucosas superficiais) com consequências potencialmente fatais.

Outros efeitos indesejáveis

Os outros efeitos indesejáveis que podem ocorrer após o tratamento com EXBLIFEP incluem os abaixo listados.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

Efeito indesejável observado nas análises ao sangue:

- teste de Coombs positivo (uma análise ao sangue que verifica se há anticorpos que atacam os glóbulos vermelhos do seu corpo)

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- flebite no local da perfusão (inflamação no local da perfusão, causando dor, inchaço e vermelhidão ao longo de uma veia)
- reação, dor e inflamação no local da perfusão
- diarreia
- erupção na pele
- dor de cabeça

Efeitos indesejáveis observados nas análises ao sangue:

- níveis aumentados de enzimas hepáticas no sangue
- níveis aumentados de bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- níveis aumentados de amilase (uma enzima que ajuda o corpo a digerir os hidratos de carbono) no sangue
- níveis aumentados de lipase (uma enzima que ajuda o corpo a digerir a gordura) no sangue
- níveis aumentados de lactato desidrogenase (um marcador que indica danos nas células e nos tecidos do corpo) no sangue
- alterações no número de glóbulos brancos (eosinofilia)
- níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- coagulação sanguínea retardada (tempo aumentado para o sangue coagular)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- diarreia associada a *clostridioides difficile* (DACD), diarreia dolorosa e grave causada por uma bactéria chamada *clostridioides difficile*
- infecção fúngica na boca
- infecção vaginal
- inflamação do intestino grosso, causando diarreia, geralmente com sangue e muco
- tonturas, náuseas, vômitos
- vermelhidão da pele, urticária, comichão
- febre
- inflamação no local da perfusão

Efeitos indesejáveis observados nas análises ao sangue:

- níveis reduzidos de células do sangue (*leucopenia, neutropenia, trombocitopenia*)
- níveis aumentados de ureia e creatinina (valores que indicam uma função renal reduzida) no sangue

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- falta de ar
- dor de estômago, prisão de ventre
- infecção fúngica
- convulsões (ataques)
- distorção do sentido do paladar
- sensação de picadas ou dormência na pele, formigueiro
- comichão no interior e ao redor da zona vaginal
- dermatite alérgica
- arrepios
- dilatação dos vasos sanguíneos no corpo

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- coma
- consciência reduzida
- encefalopatia (um distúrbio cerebral causado por substância ou infecção prejudicial)
- estado de consciência alterado
- contrações musculares
- confusão, alucinações
- testes de glicose na urina falso-positivos
- problemas de rins (insuficiência ou qualquer outra alteração estrutural ou disfunção)
- hemorragia
- eritema multiforme, uma erupção na pele que pode incluir bolhas e assemelhar-se a pequenos alvos (pontos escuros ao centro, rodeados por uma área mais pálida, com um anel escuro em torno da extremidade).

Efeitos indesejáveis observados nas análises ao sangue:

- níveis muito baixos de granulócitos, um tipo de glóbulos brancos (*agranulocitose*)
- glóbulos vermelhos destruídos demasiado depressa (*anemia hemolítica*)

- níveis baixos de glóbulos vermelhos, causados pela incapacidade da medula óssea de produzir células novas suficientes (*anemia aplástica*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações segurança deste medicamento.

5. Como conservar EXBLIFEP

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis não abertos: Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após reconstituição e diluição: Conservar no frigorífico (2°C – 8°C) não mais de 6 horas antes da utilização.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de EXBLIFEP

- As substâncias ativas são cefepima e enmetazobactam.
- Cada frasco para injetáveis contém dicloridrato de cefepima mono-hidratada equivalente a 2 g de cefepima e 0,5 g de enmetazobactam.
- O outro componente é a L-arginina.

Qual o aspeto de EXBLIFEP e conteúdo da embalagem

EXBLIFEP é um pó branco a amarelado para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado) fornecido num frasco para injetáveis de vidro de 20 ml com uma rolha de borracha de bromobutilo e selo tipo de abertura fácil.

Apresentação de 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Irlanda
+44 (0)208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação da solução

Este medicamento destina-se a perfusão intravenosa e cada frasco para injetáveis é apenas de uso único.

Tem de ser utilizada uma técnica asséptica na preparação da solução para perfusão.

Preparação das doses

A associação cefepima/enmetazobactam é compatível com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de glucose a 5% e uma combinação de solução injetável de glucose e solução injetável de cloreto de sódio (contendo 2,5% de glucose e 0,45% de cloreto de sódio).

EXBLIFEP é fornecido como um pó seco num frasco para injetáveis de dose única que tem de ser reconstituído e posteriormente diluído antes da perfusão intravenosa, como descrito abaixo.

Para preparar a dose necessária para perfusão intravenosa, o frasco para injetáveis tem de ser reconstituído como descrito na **Tabela 1** abaixo:

1. Retirar 10 ml de um saco de perfusão de 250 ml (solução injetável compatível) e reconstituir o frasco para injetáveis de cefepima/enmetazobactam.
2. Misturar suavemente para dissolver. A solução reconstituída de cefepima/enmetazobactam terá uma concentração aproximada de cefepima de 0,20 g/ml e uma concentração aproximada de enmetazobactam de 0,05 g/ml. O volume final é de aproximadamente 10 ml.

ATENÇÃO: A SOLUÇÃO RECONSTITUÍDA NÃO SE DESTINA A INJEÇÃO DIRETA.

A solução reconstituída tem de ser ainda mais diluída, **imediatamente**, num saco de perfusão de 250 ml (solução injetável compatível) antes da perfusão intravenosa. Para diluir a solução reconstituída, retire o conteúdo total ou parcial do frasco para injetáveis reconstituído e adicione-o novamente ao saco de perfusão de acordo com a **Tabela 1** abaixo.

3. A perfusão intravenosa da solução diluída tem de ser finalizada no prazo de 8 horas, se for conservada em condições refrigeradas (ou seja, a 2°C a 8°C; quando tiver sido refrigerada durante menos de 6 horas, antes de se permitir que atinja a temperatura ambiente e depois administrada à temperatura ambiente durante um período de 2 ou 4 horas).

Tabela 1: Preparação das doses de cefepima/enmetazobactam

Dose de cefepima/enmetazobactam	Número de frascos para injetáveis a reconstituir	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis reconstituído para posterior diluição	Volume final do saco de perfusão
2,5 g (2 g/0,5 g)	1	Conteúdo completo (aproximadamente 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g/0,25 g)	1	5,0 ml (eliminar porção não utilizada)	245 ml
0,625 g (0,5 g/0,125 g)	1	2,5 ml (eliminar porção não utilizada)	242,5 ml

Inspecionar o frasco para injetáveis antes da utilização. Só pode ser utilizado se a solução não tiver partículas. Utilize apenas soluções límpidas.

Tal como com outras cefalosporinas, as soluções de cefepima/enmetazobactam podem desenvolver uma cor amarela a âmbar, dependendo das condições de armazenamento. No entanto, isto não tem uma influência negativa no efeito do medicamento.

A solução preparada deve ser administrada por perfusão intravenosa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.