1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fetcroja 1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene cefiderocol solfato tosilato equivalente a 1 g di cefiderocol.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 7,64 mmol di sodio (circa 176 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fetcroja è indicato per il trattamento delle infezioni dovute a organismi aerobi gram-negativi negli adulti con opzioni terapeutiche limitate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di utilizzare Fetcroja per il trattamento di pazienti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate solo previo consulto con un medico in possesso di adeguata esperienza nella gestione delle patologie infettive.

Posologia

Tabella 1 Dose raccomandata di Fetcroja[1] per i pazienti con clearance della creatinina (CrCL) ≥ 90 mL/min[2]

Funzionalità renale	Dose	Frequenza	Durata del trattamento
Funzionalità renale nella norma (CrCL da ≥ 90 a < 120 mL/min)	2 g	Ogni 8 ore	Durata in base alla sede di infezione[3]
Clearance renale aumentata (CrCL ≥ 120 mL/min)	2 g	Ogni 6 ore	Durata in base alla sede di infezione[3]

[1]Da usare in associazione con agenti antibatterici attivi nei confronti dei patogeni anaerobi e/o dei patogeni gram-positivi, qualora sia accertato o si sospetti un loro coinvolgimento nel processo infettivo.
[2]Calcolata con la formula di Cockcroft-Gault.
[3]Ad esempio, per le infezioni complicate delle vie urinarie, inclusa pielonefrite, e le infezioni intra-addominali complicate la durata del trattamento raccomandata è compresa tra 5 e 10 giorni. Per la polmonite nosocomiale, inclusa

la polmonite associata a ventilazione, la durata del trattamento raccomandata è compresa tra 7 e 14 giorni. Può essere richiesto un trattamento fino a 21 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Tabella 2 Dose raccomandata di Fetcroja per i pazienti con CrCL < 90 mL/min[1]

Funzionalità renale	**Dose**	**Frequenza**
Compromissione renale lieve (CrCL da ≥ 60 a < 90 mL/min)	2 g	Ogni 8 ore
Compromissione renale moderata (CrCL da ≥ 30 a < 60 mL/min)	1,5 g	Ogni 8 ore
Compromissione renale severa (CrCL da ≥ 15 a < 30 mL/min)	1 g	Ogni 8 ore
Malattia renale allo stadio terminale (CrCL < 15 mL/min)	0,75 g	Ogni 12 ore
Paziente in emodialisi intermittente[2]	0,75 g	Ogni 12 ore

[1]Calcolata con la formula di Cockcroft-Gault.
[2]Poiché cefiderocol viene rimosso mediante emodialisi, somministrare cefiderocol il prima possibile una volta completata la seduta nei giorni di emodialisi.

La Tabella 3 riporta gli aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti sottoposti a terapia renale sostitutiva continua (CRRT), in base alla portata dell'effluente e ipotizzando l'assenza di funzionalità renale residua. Queste raccomandazioni hanno lo scopo di fornire indicazioni sul dosaggio iniziale nei pazienti sottoposti a CRRT.

Tabella 3 Dose raccomandata di Fetcroja per i pazienti sottoposti a terapia renale sostitutiva continua (CRRT)[1]

Portata dell'effluente[2]	**Dose**	**Frequenza**	**Tempo di infusione**
2 L/h o inferiore	1,5 g	Ogni 12 ore	3 ore
Da 2,1 a 3 L/h	2 g	Ogni 12 ore	3 ore
Da 3,1 a 4 L/h	1,5 g	Ogni 8 ore	3 ore
4,1 L/h o superiore	2 g	Ogni 8 ore	3 ore

[1] Le raccomandazioni relative al dosaggio per la CRRT si basano su simulazioni (vedere paragrafo 5.2)
[2] Ai fini della scelta della dose, la portata dell'effluente è definita come la portata dell'ultrafiltrato nell'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH), la portata di dialisi nell'emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) e la somma della portata dell'ultrafiltrato e della portata di dialisi nell'emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF)

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

Popolazione anziana
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Fetcroja nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.
Fetcroja è somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 3 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.
Se il trattamento con un'associazione di un altro medicinale e Fetcroja è inevitabile, la somministrazione non deve avvenire nella stessa siringa o nella stessa soluzione per infusione. Si raccomanda di lavare adeguatamente le linee endovenose tra le somministrazioni di medicinali diversi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi medicinale antibatterico a base di cefalosporina.

Ipersensibilità severa (ad esempio, reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad esempio, penicilline, monobattami o carbapenemi).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

È stata segnalata ipersensibilità con cefiderocol (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

I pazienti con anamnesi positiva per ipersensibilità ai carbapenemi, alle penicilline o ad altri medicinali antibatterici beta-lattamici possono essere ipersensibili anche a cefiderocol. Prima di iniziare la terapia con Fetcroja, deve essere condotta un'indagine attenta riguardo a precedenti reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici (vedere paragrafo 4.3).

Se si verifica una reazione allergica severa, il trattamento con Fetcroja deve essere interrotto immediatamente e devono essere istituite misure di emergenza adeguate.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD) è stata segnalata con cefiderocol (vedere paragrafo 4.8). La condizione clinica può variare in termini di severità da diarrea lieve a colite fatale e deve essere considerata nei pazienti che manifestano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di cefiderocol. Si devono considerare l'interruzione della terapia con cefiderocol e l'uso di misure di supporto, unitamente alla somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscano la peristalsi.

Crisi convulsive

Le cefalosporine sono state implicate nell'attivazione di crisi convulsive. I pazienti con disturbi convulsivi noti devono continuare la terapia anticonvulsivante. I pazienti che sviluppano tremori focali, mioclono o crisi convulsive devono essere valutati dal punto di vista neurologico e sottoposti a terapia anticonvulsivante, se non già istituita. Se necessario, la dose di cefiderocol deve essere aggiustata in base alla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2). In alternativa, il trattamento con cefiderocol deve essere interrotto.

Limitazioni dei dati clinici

Negli studi clinici, cefiderocol è stato utilizzato solo per il trattamento di pazienti con i seguenti tipi di infezione: infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI); polmonite nosocomiale (HAP), polmonite associata

a ventilazione (VAP), polmonite associata all'assistenza sanitaria (HCAP); sepsi e pazienti con batteriemia (alcuni senza focolaio d'infezione primario identificato).

L'uso di cefiderocol per il trattamento di pazienti con infezioni dovute a patogeni aerobi gram-negativi con opzioni terapeutiche limitate si basa su analisi di farmacocinetica-farmacodinamica di cefiderocol e su dati clinici limitati provenienti da uno studio clinico randomizzato, durante il quale 80 pazienti sono stati trattati con cefiderocol e 38 pazienti sono stati trattati con la migliore terapia disponibile per le infezioni causate da organismi carbapenemi-resistenti.

Mortalità per tutte le cause nei pazienti con infezioni dovute a batteri gram-negativi carbapenemi-resistenti

In uno studio in aperto randomizzato condotto su pazienti critici con infezioni aventi origine nota o sospetta da batteri gram-negativi carbapenemi-resistenti è stato osservato un più elevato tasso di mortalità per tutte le cause nei pazienti trattati con cefiderocol, rispetto alla migliore terapia disponibile (*Best Available Therapy*, BAT). Il più elevato tasso di mortalità per tutte le cause al giorno 28 con cefiderocol è stato osservato nei pazienti trattati per polmonite nosocomiale, batteriemia e/o sepsi [25/101 (24,8%) vs 9/49 (18,4%) con BAT; differenza fra i trattamenti 6,4%, IC al 95% (-8,6; 19,2)]. La mortalità per tutte le cause è rimasta più elevata nei pazienti trattati con cefiderocol fino al termine dello studio [34/101 (33,7%) vs 9/49 (18,4%) con BAT; differenza fra i trattamenti 15,3%, IC al 95% (-0,2; 28,6)]. La causa dell'aumento della mortalità non è stata stabilita. Nel gruppo trattato con cefiderocol vi è stata un'associazione tra mortalità e infezione da *Acinetobacter spp*., che costituiva la maggior parte delle infezioni dovute a non fermentanti. Al contrario, la mortalità non è risultata più elevata nel gruppo cefiderocol rispetto al gruppo BAT per i pazienti con infezioni dovute ad altri non fermentanti.

Spettro di attività di cefiderocol

Cefiderocol ha un'attività limitata o assente nei confronti della maggior parte degli organismi gram-positivi e anaerobi (vedere paragrafo 5.1). Medicinali antibatterici aggiuntivi devono essere utilizzati qualora sia accertato o si sospetti un coinvolgimento di questi patogeni nel processo infettivo.

Organismi non sensibili

L'uso di cefiderocol può provocare una crescita eccessiva di organismi non sensibili, che può richiedere la sospensione del trattamento o altre misure appropriate.

Monitoraggio della funzionalità renale

La funzionalità renale deve essere monitorata regolarmente, poiché può essere necessario un aggiustamento della dose nel corso della terapia.

Interazioni farmaco/test di laboratorio

Cefiderocol può produrre risultati falsi positivi nelle analisi delle urine con striscia reattiva (proteinuria, chetoni o sangue occulto). I laboratori clinici devono utilizzare metodi di analisi alternativi per confermare i test positivi.

Sieroconversione al test dell'antiglobulina (test di Coombs)

Positività al test di Coombs diretto o indiretto può svilupparsi durante il trattamento con cefiderocol.

Dieta iposodica

Ogni flaconcino da 1 g contiene 7,64 mmol di sodio (circa 176 mg).

Ogni dose da 2 g di cefiderocol, una volta ricostituita con 100 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, fornisce 30,67 mmol (705 mg) di sodio, equivalente a circa il 35% dell'assunzione massima

giornaliera raccomandata dall'OMS per un adulto. La dose giornaliera totale (2 g somministrati 3 volte al giorno) di sodio derivante dalla terapia con cefiderocol è di 2,1 g, appena superiore all'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Una volta ricostituita in 100 mL di soluzione iniettabile di destrosio al 5%, ogni dose da 2 g di cefiderocol fornisce 15,28 mmol (352 mg) di sodio. La dose giornaliera totale di sodio (2 g somministrati 3 volte al giorno) derivante da cefiderocol ricostituito in soluzione iniettabile di destrosio al 5% è di 1 056 mg, equivalente a circa il 53% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base degli studi *in vitro* e di due studi clinici di fase 1, non si prevedono interazioni farmacologiche significative tra cefiderocol e i substrati, gli inibitori o gli induttori degli enzimi del citocromo P450 (CYP) o i trasportatori (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di cefiderocol sodico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Fetcroja durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Fetcroja/metaboliti siano escreti nel latte materno. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fetcroja tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di cefiderocol sulla fertilità umana non è stato studiato. Sulla base dei dati preclinici derivati da uno studio con esposizione subclinica, non si è evidenziato un effetto di Fetcroja sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Fetcroja non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state diarrea (8,2%), vomito (3,6%), nausea (3,3%) e tosse (2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con cefiderocol durante gli studi clinici (Tabella 4). Le reazioni avverse sono classificate per frequenza e classificazione per sistemi e organi (SOC). La frequenza è definita come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1 000, <1/100)	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi incluse candidiasi orale, candidiasi vulvovaginale, candiduria e infezione da candida, colite da *Clostridioides difficile* incluse colite pseudomembranosa e infezione da *Clostridioides difficile*		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità, inclusi reazioni cutanee e prurito	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea incluse eruzione cutanea maculare, eruzione maculo-papulare, esantema eritematoso ed eruzione da farmaci		
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferasi aumentata, gamma-glutamiltransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, funzione epatica anormale, inclusi test della funzionalità epatica aumentato, enzima epatico aumentato, transaminasi aumentate e test di funzionalità epatica anormale		
Patologie renali e urinarie	Creatinina ematica aumentata	Urea ematica aumentata	Cromaturia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di infusione inclusi dolore in sede di infusione, dolore in sede di iniezione, eritema in sede di infusione e flebite in sede di iniezione		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono informazioni in merito ai segni e ai sintomi clinici associati a un sovradosaggio di cefiderocol.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati e si devono considerare l'interruzione del trattamento e l'introduzione di una terapia di supporto generale.

Circa il 60% di cefiderocol viene rimosso con una seduta di emodialisi di 3-4 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici beta-lattamici. Codice ATC: J01DI04

Meccanismo d'azione

Cefiderocol è una cefalosporina siderofora. Oltre alla diffusione passiva attraverso i canali delle porine della membrana esterna, cefiderocol è in grado di legarsi al ferro libero extracellulare tramite la sua catena laterale siderofora, consentendo il trasporto attivo nello spazio periplasmico dei batteri gram-negativi attraverso i sistemi di captazione siderofori. Cefiderocol si lega successivamente alle proteine leganti la penicillina (PBP), inibendo la sintesi dei peptidoglicani della parete cellulare batterica, con conseguente lisi e morte della cellula.

Resistenza

I meccanismi di resistenza batterica che possono provocare resistenza a cefiderocol comprendono PBP mutanti o acquisite; enzimi beta-lattamasi in grado di idrolizzare cefiderocol; mutazioni che interessano la regolazione della captazione del ferro batterico; mutazioni nelle proteine di trasporto siderofore; sovraespressione dei siderofori batterici nativi.

L'effetto dell'attività antibatterica *in vitro* di cefiderocol nei confronti delle specie normalmente sensibili non è influenzato dalla maggior parte delle beta-lattamasi, inclusi i metalloenzimi. Data la modalità di ingresso nelle cellule sideroforo-mediata, l'attività *in vitro* di cefiderocol è in genere meno influenzata dalla perdita di porine o dalla resistenza mediata dalle pompe di efflusso rispetto a molti altri agenti beta-lattamici.

Cefiderocol ha un'attività limitata o assente nei confronti dei batteri gram-positivi o anaerobi, a causa della resistenza intrinseca.

Attività antibatterica in associazione con altri agenti antibatterici

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato un'assenza di antagonismo tra cefiderocol e amikacina, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, daptomicina, linezolid, meropenem, metronidazolo, tigeciclina o vancomicina.

Valori soglia dei test di suscettibilità

I criteri interpretativi della MIC (concentrazione minima inibente) per i test di suscettibilità sono stati stabiliti dal *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) per cefiderocol e sono elencati al seguente indirizzo: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il tempo per il quale le concentrazioni plasmatiche non legate di cefiderocol superano la concentrazione minima inibente (%$fT_{>MIC}$) rispetto all'organismo infettivo si è dimostrato il migliore elemento di correlazione con l'efficacia.

Attività antibatterica nei confronti di patogeni specifici

Gli studi *in vitro* suggeriscono una possibile sensibilità dei seguenti patogeni a cefiderocol in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti:

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

Gli studi *in vitro* indicano che le seguenti specie non sono sensibili a cefiderocol:

organismi aerobi gram-positivi
organismi anaerobi

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fetcroja in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di infezioni dovute a batteri aerobi gram-negativi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di cefiderocol, non vi è accumulo di cefiderocol somministrato ogni 8 ore in soggetti adulti sani con funzionalità renale nella norma.

Distribuzione

Il legame di cefiderocol alle proteine plasmatiche umane, principalmente l'albumina, è compreso in un intervallo dal 40 al 60%, la media geometrica (CV%) del volume di distribuzione durante la fase terminale di cefiderocol in soggetti adulti sani (n = 43), dopo somministrazione endovenosa di una dose singola di 2 g di cefiderocol, è risultata pari a 18,0 L (18,1%), simile al volume del liquido extracellulare.

Biotrasformazione

Dopo la somministrazione di una dose singola di 1 g di cefiderocol [^{14}C]-marcato, infusa nell'arco di 1 ora, cefiderocol ha costituito il 92,3% dell'AUC plasmatica per la radioattività totale. Il metabolita predominante, pirrolidina clorobenzammide (PCBA, che è un prodotto di degradazione di cefiderocol), ha costituito il 4,7% dell'AUC plasmatica per la radioattività totale, mentre altri metaboliti minori hanno costituito ciascuno < 2% dell'AUC plasmatica per la radioattività totale.

Interazioni con altri medicinali
La somministrazione concomitante con dosi di cefiderocol di 2 g ogni 8 ore non ha influito sulla farmacocinetica di midazolam (un substrato del CYP3A), di furosemide (un substrato di OAT1 e OAT3) o di metformina (un substrato di OCT1, OCT2 e MATE2-K). La somministrazione concomitante con dosi di cefiderocol di 2 g ogni 8 ore ha aumentato l'AUC di rosuvastatina (un substrato di OATP1B3) del 21%, un dato ritenuto non clinicamente significativo.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale in soggetti adulti sani è stata di 2-3 ore. La media geometrica (%CV) della clearance di cefiderocol in soggetti sani è stimata in 5,18 (17,2%) L/h. Cefiderocol viene eliminato principalmente per via renale. Dopo la somministrazione di una dose singola di 1 g di cefiderocol [^{14}C]-marcato, infusa nell'arco di 1 ora, la quantità di radioattività totale escreta nelle urine è stata pari al 98,6% della dose somministrata, con il 2,8% della dose somministrata escreto nelle feci. La quantità di cefiderocol immodificato escreto nelle urine ha rappresentato il 90,6% della dose somministrata.

Linearità/Non linearità

Cefiderocol presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dose compreso tra 100 mg e 4 000 mg.

Popolazioni speciali

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione non è stato osservato un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di cefiderocol con riferimento ad età, sesso o origine etnica.

Popolazione pediatrica
Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica con cefiderocol in neonati e bambini di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
La farmacocinetica di cefiderocol dopo la somministrazione di una dose singola di 1 g è stata valutata in soggetti con compromissione renale lieve (n = 8, velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] da 60 a < 90 mL/min/1,73 m^2), compromissione renale moderata (n = 7, eGFR da 30 a < 60 mL/min/1,73 m^2), compromissione renale severa (n = 6, eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m^2), malattia renale allo stadio terminale (ESRD) che richiede emodialisi (n = 8) e in soggetti sani con funzionalità renale nella norma (n = 8, clearance della creatinina stimata di almeno 90 mL/min). I rapporti delle medie geometriche (GMR; lieve, moderata, severa o ESRD senza emodialisi/funzionalità renale nella norma) e gli intervalli di confidenza (IC) al 90% per l'AUC di cefiderocol sono stati pari rispettivamente a 1,0 (0,8; 1,3), 1,5 (1,2; 1,9), 2,5 (2,0; 3,3) e 4,1 (3,3; 5,2). Circa il 60% di Fetcroja è stato rimosso con una seduta di emodialisi di 3-4 ore.

Si prevede che gli aggiustamenti della dose raccomandati in soggetti con vari gradi di compromissione renale forniscano esposizioni paragonabili a quelle di soggetti sani con funzionalità renale nella norma o compromissione renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con clearance renale aumentata
Le simulazioni del modello di farmacocinetica di popolazione hanno dimostrato che l'aggiustamento della dose raccomandato in caso di clearance renale aumentata fornisce esposizioni, inclusa %T>MIC, di Fetcroja paragonabili a quelle osservate in pazienti con funzionalità renale nella norma.

Pazienti sottoposti a CRRT
In uno studio *in vitro*, la portata dell'effluente è risultata il principale fattore determinante della clearance del cefiderocol mediante CRRT. Le variabili esaminate includevano la portata dell'effluente, la modalità di CRRT (CVVH o CVVHD), il tipo di filtro e il punto di diluizione (diluizione pre- o post-filtro). Si prevede che le raccomandazioni di dosaggio basate sulla portata dell'effluente riportate nella Tabella 3 garantiscano livelli di esposizione al cefiderocol simili a quelli ottenuti con una dose di 2 g somministrata ogni 8 ore nei pazienti non sottoposti a CRRT.

Compromissione epatica
Non si prevede che la compromissione epatica alteri l'eliminazione di Fetcroja, poiché il metabolismo/l'escrezione per via epatica rappresenta una via di eliminazione minore di Fetcroja.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con cefiderocol.

Cefiderocol è risultato negativo per la mutagenicità in un test di retromutazione *in vitro* con batteri e nel saggio di mutazione del gene HPRT nelle cellule umane. Risultati positivi sono stati osservati in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, eseguito in cellule TK6 in coltura, e in un test del linfoma nel topo (MLA) *in vitro*. Non vi è stata evidenza di genotossicità *in vivo* (test del micronucleo nel ratto e test della cometa nel ratto).

Cefiderocol non ha compromesso la fertilità e il primo sviluppo embrionale nei ratti trattati con cefiderocol per via endovenosa a una dose fino a 1 000 mg/kg/die, corrispondente a un margine rispetto all'esposizione clinica di 0,8. Non vi è stata evidenza di teratogenicità o embriotossicità nei ratti o nei topi trattati rispettivamente con 1 000 mg/kg/die o 2 000 mg/kg/die, corrispondenti a margini rispetto all'esposizione clinica di 0,9 e 1,3.

Cefiderocol non ha avuto effetti avversi sulla crescita e sullo sviluppo, inclusa la funzione neurocomportamentale nei ratti giovani trattati con 1 000 mg/kg/die per via sottocutanea durante il periodo tra il giorno post-natale (PND) 7 e il PND 27, oppure con 600 mg/kg/die per via endovenosa dal PND 28 al PND 48.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

Se il trattamento con un'associazione di un altro medicinale e Fetcroja è inevitabile, la somministrazione non deve avvenire nella stessa siringa o nella stessa soluzione per infusione. Si raccomanda di lavare adeguatamente le linee endovenose tra le somministrazioni di medicinali diversi.

6.3 Periodo di validità

Polvere

3 anni.

Stabilità della soluzione ricostituita nel flaconcino

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la ricostituzione è stata dimostrata per 1 ora a una temperatura di 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale ricostituito deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 1 ora a una temperatura di 25°C.

Stabilità della soluzione ricostituita nella sacca per infusione

La stabilità chimica, microbiologica e fisica durante l'uso dopo la diluizione è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura di 25°C e per 24 ore a una temperatura di 2-8°C, con protezione dalla luce, seguite da 6 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, i medicinali diluiti devono essere usati immediatamente. Se non vengono utilizzati immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono essere superiori a 6 ore a una temperatura di 25°C, o a 24 ore a una temperatura di 2-8°C, protetti dalla luce, seguite da 6 ore a 25°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Il periodo di 6 ore a 25°C deve comprendere il periodo di somministrazione del medicinale di 3 ore (vedere paragrafo 4.2). In caso di conservazione della soluzione per infusione in frigorifero, la sacca per infusione deve essere estratta dal frigorifero e raggiungere la temperatura ambiente prima dell'uso.

Per la preparazione della soluzione per la somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 14 mL (flaconcino di vetro trasparente di tipo I), tappo elastomerico clorobutilico e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo in plastica. I flaconcini sono confezionati in una scatola di cartone.

Confezione da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è solo monouso.

La polvere deve essere ricostituita con 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio al 5% prelevata dalle sacche da 100 mL che saranno utilizzate per preparare la soluzione per infusione finale e deve essere agitata delicatamente per la dissoluzione. Il flaconcino o i flaconcini devono restare in posizione verticale fino alla scomparsa della schiuma generatasi sulla superficie (in genere entro 2 minuti). Il volume finale della soluzione ricostituita nel flaconcino sarà di circa 11,2 mL (attenzione: la soluzione ricostituita non è destinata all'iniezione diretta).

Per preparare le dosi richieste, il volume appropriato di soluzione ricostituita deve essere prelevato dal flaconcino come descritto nella Tabella 5. Aggiungere il volume prelevato alla sacca per infusione contenente il resto dei 100 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), o soluzione iniettabile di destrosio al 5%, ispezionare visivamente nella sacca per infusione la soluzione diluita di medicinale risultante, per verificare l'eventuale presenza di particolato e alterazione del colore prima dell'uso. Non utilizzare soluzioni il cui colore sia alterato o soluzioni con particelle visibili.

Tabella 5 Preparazione delle dosi di cefiderocol

Dose di cefiderocol	**Numero di flaconcini di cefiderocol da 1 g da ricostituire**	**Volume da prelevare dal flaconcino o dai flaconcini ricostituiti**	**Volume totale di soluzione di cefiderocol richiesto per ulteriore diluizione in almeno 100 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% o soluzione iniettabile di destrosio al 5%**
2 g	2 flaconcini	11,2 mL (intero contenuto) da entrambi i flaconcini	22,4 mL
1,5 g	2 flaconcini	11,2 mL (intero contenuto) dal primo flaconcino E 5,6 mL dal secondo flaconcino	16,8 mL
1 g	1 flaconcino	11,2 mL (intero contenuto)	11,2 mL
0,75 g	1 flaconcino	8,4 mL	8,4 mL

Per la preparazione e la somministrazione della soluzione devono essere utilizzate tecniche asettiche standard.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017CA Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/20/1434/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 aprile 2020
Data del rinnovo più recente: 13 gennaio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15 ottobre 2026

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

Classe di rimborsabilità "H"; prezzo al pubblico IVA inclusa (al lordo delle riduzioni di legge): € 2.475,60; prezzo ex factory IVA esclusa (al lordo delle riduzioni di legge): € 1.500,00

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).